

Action de la Vagotonine sur la sensibilité au choc peptonique

(Travail du Laboratoire de M. le Professeur SANTENOISE)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 22 Janvier 1936

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

VERNIER (Raymond-Jules-Auguste)

né le 28 Août 1909, à Douai (Nord)

Examinateurs de la Thèse : { MM. LAMBERT, Professeur Président.
SANTENOISE, Professeur... }
DROUET, Agrégé..... } Juges.
MERKLEN, Agrégé..... }

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1936

Action de la Vagotonine

sur

la sensibilité au choc peptonique

(Travail du Laboratoire de M. le Professeur SANTENOISE)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 22 Janvier 1936

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

VERNIER (Raymond-Jules-Auguste)

né le 28 Août 1909, à Douai (Nord)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. LAMBERT, Professeur	Président.
		SANTENOISE, Professeur . .	Juges.
		DROUET, Agrégé	
		MERKLEN, Agrégé	

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1936

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. L. SPILLMANN, O $\star$, I U

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, $\star$, I U ; WEISS, O $\star$, I U ;
BOUIN, O $\star$, I U ; ANCEL, $\star$, I U ; GARNIER, $\star$, I U ; MACÉ, $\star$, I U ;
P. PARISOT, O $\star$, I U ; DUFOUR, $\star$, I U ; G. THIRY, $\star$, I U .

PROFESSEURS:

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O $\star$, I U .
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	M. L. SPILLMANN, O $\star$, I U .
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	M. FRELICH, $\star$, I U .
Physiologie	M. M. LAMBERT, $\star$, I U .
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. FRUHHSHOLZ, O $\star$, I U .
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, $\star$, I U .
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, $\star$, I U .
Histologie	M. R. COLLIN, $\star$, I U .
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, $\star$, I U .
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, $\star$, I U .
Clinique médicale	M. L. RICHON, $\star$, I U .
Chimie médicale	M. H. ROBERT, $\star$, I U .
Thérapeutique	M. M. PERRIN, $\star$, I U .
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, C $\star$, I U .
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, $\star$, I U .
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, $\star$, I U .
Hydrologie	M. SANTENOISE, $\star$, A U , U .
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE, $\star$, I U .
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, $\star$, I U .
Professeurs sans chaire	M. L. JOB, $\star$, I U .
	M. WATRIN, $\star$, I U .

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES:

Clinique des maladies tuberculeuses	M. M. PERRIN, $\star$, I U , professeur
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, A U , agrégé.
Clinique gynécologique	M. P. SIMONIN, A U , agrégé.
Pathologie externe	M. A. BINET, $\star$, I U , agrégé libre.
Clinique des maladies contagieuses	M. GUILLEMIN, A U , agrégé.
Propédeutique dermatologique	M. DE LAVERGNE, $\star$, I U , professeur.
Médecine opératoire	M. WATRIN, $\star$, I U , prof. s. chaire.
Electrothérapie et radiologie	M. M. BARTHÉLEMY, $\star$, I U , ag. 1.
Accouchements (cours théorique)	M. G. LAMY, $\star$, I U , ch. du c., ag. 1.
Obstétrique	M. JOB, $\star$, I U , prof. sans chaire.
Clinique propédeutique médicale	M. VERMELIN, $\star$, A U , agrégé.
Anatomie et Médecine légale	M. DROUET, A U , agrégé.
Pathologie interne	M. MUTEL, $\star$, I U , agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. ABEL, $\star$, I U , agrégé.
Education physique (1)	M. HAMEL, $\star$, docteur.
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, A U , agrégé.
Clinique neurologique (1)	M. L. MERKLEN, A U , agrégé.
Propédeutique O.-R.-L. (1)	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, docteur.
	M. DOMBRAY, docteur.

AGRÉGÉS EN EXERCICE:

MM. MERKLEN, A U .	MM. POURSINES.	MM. GUILLEMIN, A U .
FLORENTIN.	MELNOTTE, O $\star$.	ABEL, $\star$, A U .
BODART.	MUTEL, $\star$, I U .	DROUET, A U .
CHALNOT.	VERMELIN, $\star$, A U .	SIMONIN, A U .
WOLFF.		

AGRÉGÉS LIBRES:

MM. G. GROSS, $\star$, I U ; S. RÉMY, I U ; BUSQUET, I U ;
M. FAIRISSE, I U ; BINET, $\star$, I U ; BARTHÉLEMY, $\star$, I U ; LAMY, $\star$, I U .

M. E. TRIBOLET, I U , Secrétaire

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.



A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA GRAND'MÈRE

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MON BEAU-FRÈRE

AUX MIENS ET A MES AMIS

A mon Président de Thèse

M. LE PROFESSEUR M. LAMBERT

Professeur de Physiologie
Chevalier de la Légion d'honneur

A mes Juges:

M. LE PROFESSEUR D. SANTENOISE

Professeur d'Hydrologie et de Climatologie thérapeutiques
Inspecteur général des Services administratifs
aux Ministères de l'Intérieur et de la Santé publique
Décoré de la Médaille militaire
Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P.-L. DROUET

Chargé du Cours de Propédeutique médicale

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MERKLEN

Professeur agrégé de Physiologie
Directeur de l'Institut d'Education physique
de l'Université de Nancy

AVANT-PROPOS

Nous tenons à remercier tout particulièrement ici M. le Professeur SANTENOISE qui a bien voulu nous admettre il y a plus de trois ans dans son laboratoire. Nous avons toujours admiré en lui l'animateur et le chercheur persévérant; il nous a donné une nouvelle preuve de sa bienveillance en nous confiant la présentation de ce travail.

M. le Professeur LAMBERT a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse; c'est grâce à ses leçons magistrales que nous avons pris goût à la recherche et à l'expérimentation physiologique. Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

M. le Professeur DROUET, qui nous accueillit et nous guida dans le service de M. le Professeur ETIENNE alors que nous étions en première année, nous permettra de lui adresser nos remerciements pour ses enseignements cliniques.

M. le Professeur MERKLEN, qui nous reçut toujours avec bonté, a voulu donner une nouvelle preuve de son amitié pour le laboratoire tout entier en acceptant de juger cette thèse; nous l'en remercions ici.

Que nos collaborateurs du laboratoire du Professeur SANTENOISE trouve ici l'expression de notre camaraderie:

VIDACOVITCH qui n'a épargné avec nous ni son temps ni sa patience;

FRANCK, notre camarade d'études qui nous introduisit dans ce laboratoire et nous initia aux diverses techniques;

GRANDPIERRE, GROGNOT, STANKOFF, BRUANT et M^{lle} BRIEU qui nous ont aidé dans l'élaboration de ce travail.

INTRODUCTION

La notion d'une corrélation entre l'activité fonctionnelle du système nerveux et la production des chocs anaphylactiques ou anaphylactoïdes est un point qui a suscité, tant de la part des physiologistes que de celle des cliniciens, de nombreuses recherches et de multiples discussions.

Charles RICHET a toujours insisté sur l'importance du rôle joué par le système nerveux dans la production du choc anaphylactique chez les animaux supérieurs.

BIEDL et KRAUSS étudiant le choc peptonique ont aussi de leur côté insisté sur la part dévolue au système nerveux dans les manifestations du choc.

ROUX et BESREDKA ont signalé que le choc anaphylactique n'a pas lieu lorsque l'animal se trouve en état d'anesthésie générale par l'éther ou par le chloroforme.

LUMIÈRE et COUTURIER ont rapporté une série de résultats, tendant à établir que chez les animaux décapités, le choc ne se produit pas.

Par contre, d'autres auteurs, avec Maurice NICOLE, ROFFO, PEARCE et EISENBERG, SCHNERER et STRASMANN, plus récemment ZUNZ et LA BARRE, KMIETOWICZ, KOSKOWSKY, IUNG et HEYMANS ont

apporté une série de résultats expérimentaux prouvant que le choc peut se produire indépendamment du système nerveux central.

Tout dernièrement, HERMANN et MORIN ont apporté une démonstration cruciale de l'origine périphérique du collapsus vasculaire dans différents états de chocs, par des expériences effectuées chez des animaux à moelle détruite.

Rappelons leurs conclusions :

« 1° Chez le chien entièrement privé de sa moelle,
« l'injection intraveineuse de peptone détermine une
« vaso-dilatation abdominale et une hypotension artérielle
« intenses, en tout point comparables à celles
« que l'on observe chez le chien intact. Cette constatation
« démontre sans ambiguïté l'origine périphérique du
« collapsus vasculaire peptonique. Elle ne permet pas
« toutefois d'affirmer que cette substance est sans action
« sur les centres vaso-moteurs bulbo-médullaires, d'autant
« plus que certaines observations de TOURNADE et HERMANN
« sont en faveur d'une atteinte dépressive de ces centres
« par le produit injecté.

« 2° Chez le chien entièrement privé de sa moelle
« dorso-lombo-sacrée et dont les appareils vaso-moteurs
« extra-rachidiens sont en conséquence déconnectés du
« système cérébro-spinal, l'histamine déclenche une
« hypotension très intense et parfois mortelle, qui témoigne
« de l'action vaso-dilatatrice de la B-imidazo-éthylamine.

« 3° La grande crise anaphylactique se développe
« chez le chien sans moelle de même manière que chez

« le chien intact. En particulier, l'hypotension, conséquence de la vaso-dilatation abdominale apparaît « comme d'ordinaire de courte durée et peu marquée « chez l'animal chloralosé, très intense et mortelle « chez le sujet non narcosé. La nature périphérique « de ce symptôme capital du choc anaphylactique ne « peut donc être mise en doute. Cependant, chez le « chien amyélé certains phénomènes de ce choc man- « quent au tableau, tels que les convulsions musculai- « res, la dilatation pupillaire, les vomissements, les « évacuations d'urine dont l'origine centrale est « ainsi rendue très vraisemblables ».

*
* *

Il n'en reste pas moins vrai que de nombreux auteurs ont constaté en ce qui concerne le système nerveux-végétatif l'existence d'une curieuse relation entre l'état fonctionnel du système vago-sympathique et la production du choc anaphylactique ou anaphylactoïde.

Rappelons les recherches d'ARTHUS, de DE WAELE, DE BOUCHE et HUSTIN, de GARRELON, TINEL et SANTENOISE, DROUET, GUILLAUME, SIMON, FONTAINE, GORECKI, GLASER, FROMANN, ARLOING et LANGERON, VERNET, etc...

Nous ne saurions entrer dans le détail de ces divers travaux, ni des diverses conceptions qui les ont orientés, ni surtout des discussions qui ont été soulevées à leur sujet.

Remarquons toutefois qu'il semble s'être établi, dans l'esprit de certains, une confusion entre le rôle

que jouerait le système vago-sympathique dans l'expression du choc et celui qu'il jouerait non point seulement dans la symptomatologie du choc, mais surtout dans la sensibilisation de l'organisme au collapsus vasculaire des différents états du choc.

Travaillant au Laboratoire du professeur SANTEDENOISE depuis plusieurs années, nous avons bien des fois entendu celui-ci insister sur la nécessité de cette discrimination et sur la prudence avec laquelle il faut en général aborder l'étude du système nerveux végétatif, ainsi que l'interprétation des données concernant les chocs anaphylactiques ou anaphylactoïdes.

Or, parmi les faits expérimentaux que nous avons eu l'occasion d'observer, il en est un qui est particulièrement régulier : c'est la grande sensibilité au choc peptonique des animaux à tonus et à réflectivité parasympathiques marqués.

Il n'est pas douteux que cette corrélation établie dès 1921 sur des bases expérimentales précises par GARRELON, TINEL et SANTENOISE pouvait ne pas paraître entièrement satisfaisante pour l'esprit, en raison de l'imprécision des conceptions concernant le système nerveux végétatif et de ses méthodes d'exploration.

La notion de vagotonie prêtait tout particulièrement à critique.

Mais depuis la mise en évidence et *l'isolement à l'état de pureté*, par D. SANTENOISE et ses collaborateurs, de l'hormone pancréatique régulatrice de l'activité fonctionnelle du système vago-sympathique, le

problème a semblé pouvoir être à nouveau abordé sur une base particulièrement précise.

C'est ainsi que D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH (1) ont récemment montré que l'administration de vagotonine est suivie d'une augmentation nette de la sensibilité au choc peptonique.

Ils rapportent ainsi leurs expériences et leurs résultats :

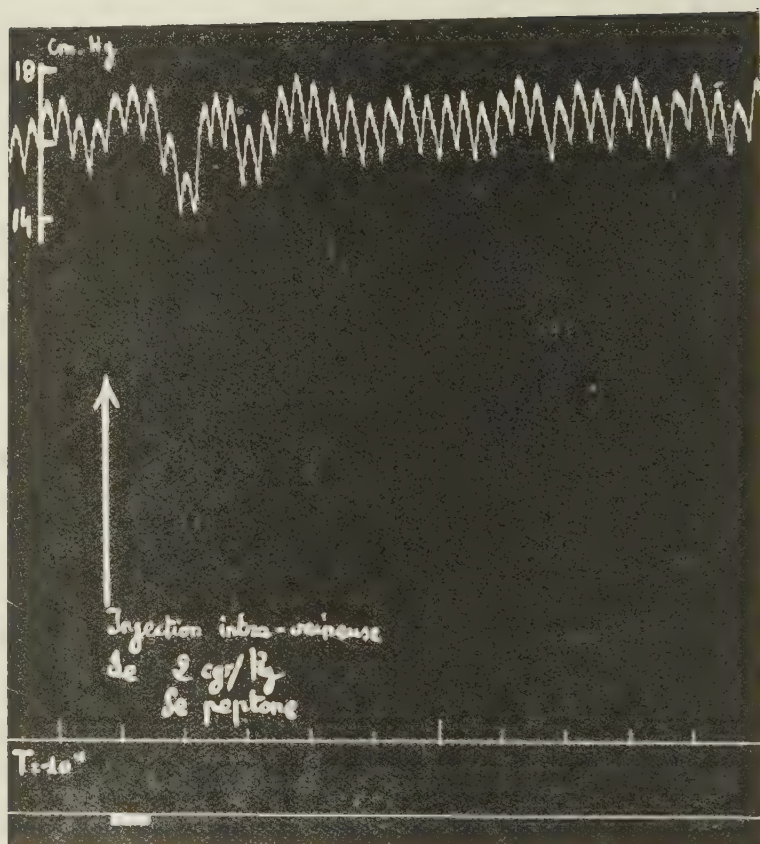
« L. GARRELON et D. SANTENOISE (2) ont antérieurement montré chez le chien et le lapin que l'état de vagotonie s'accompagne d'une sensibilité particulière au choc peptonique.

« L'administration de vagotonine ayant pour effet d'augmenter dans des proportions importantes le tonus vagal et l'excitabilité réflexe vagale, il nous a paru intéressant de rechercher si l'injection de cette hormone pancréatique vagotonisante au chien chloralosé n'aurait pas un retentissement sur la susceptibilité de l'animal au choc peptonique.

« Soulignons que la vagotonine employée était parfaitement désinsulinée et de plus parfaitement exempte de toute substance choquante ou brusquement hypotensive : nous avons pu en effet chez le chien chloralosé en injecter des doses considérables (atteignant jusqu'à 10 centigrammes par kilogramme) sans provoquer aucun choc, même léger.

(1) SANTENOISE (D.), MERKLEN L. et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et choc peptonique. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXIX, p. 288.

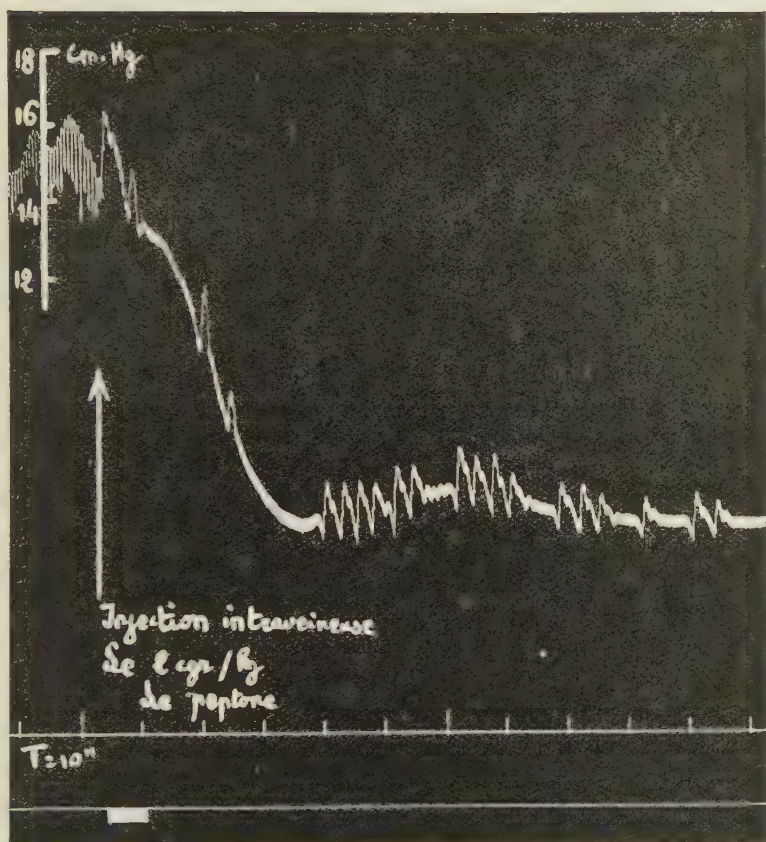
(2) GARRELON (L.) et SANTENOISE (D.). — *Presse Médicale*, 24 février 1926.



TRACÉ I
In *C. R. Soc. Biol.*

6 juin 1934. — N° 1589.

Chien ♀ de 15 kgs; anesthésié au chloralose.
Effet de l'injection intra-veineuse de 2 cgr./kg. de peptone chez un animal hypovagotonique.



TRACÉ II

In *C. R. Soc. Biol.*

8 juin 1934. — N° 1591.

Chien ♀ de 19 kgs.

Effet d'une injection intra-veineuse de 2 cgr./kg. de peptone chez un animal ayant préalablement reçu de la vagotonine.

« 1° Sur un premier lot d'animaux hypovagotoniques et n'ayant reçu aucune injection préalable de vagotonine, nous avons recherché quelle était, avec l'échantillon de peptone de fibrine en notre possession, la dose liminaire nécessaire en injection intraveineuse pour déclencher un choc tout juste appréciable d'intensité et de durée extrêmement minimales. Nous nous sommes fixés au chiffre de 2 cgr./kgr. La figure 1 est un exemple du degré des réactions ainsi obtenues.

« 2° A un deuxième lot d'animaux, nous avons, dans les mêmes conditions, mais après avoir rendu ces chiens vagotoniques par injection préalable de vagotonine, administré des doses intraveineuses exactement identiques (2 cgr./kgr.) de notre échantillon de peptone de fibrine.

« Cette dose de peptone, qui, chez les animaux hypovagotoniques, ne déclenche jamais qu'une réaction minime, a provoqué chez les chiens préalablement rendus vagotoniques par injection de vagotonine, un choc considérablement plus marqué, tant dans son intensité que dans sa durée, ainsi que le montre la figure 2 ».

D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH concluent de leurs recherches que « l'administration de vagotonine est suivie d'une augmentation nette de la sensibilité au choc peptonique.

« Cette notion, écrivent encore ces auteurs, nous paraît de nature à permettre d'expliquer aisément certains incidents bénins parfois observés au cours du traitement du diabète ou de l'hypertension artérielle par la vagotonine.

« Chez des sujets dont la sensibilité au choc se trouve augmentée du fait du traitement par la vagotonine, il importe donc d'éviter toute administration de protéine étrangère, susceptible de déclencher dans ces conditions des réactions particulièrement marquées ».

*
* *

Nous avons repris cette étude. Nous rapporterons dans le présent travail les résultats de nos recherches expérimentales personnelles qui confirment les conclusions précédemment rapportées.

Bien que des travaux en cours établissent l'importance et la netteté de l'action de la vagotonine sur les équilibres physico-chimiques du milieu intérieur et permettent de supposer qu'il existe une relation entre cette modification physico-chimique du milieu humoral et l'augmentation de la sensibilité au choc peptonique, nous nous en tiendrons à l'exposé objectif des faits, en nous gardant de toute interprétation qui à l'heure actuelle pourrait être considérée comme prématurée.

CHAPITRE PREMIER

TONUS VAGAL ET SENSIBILITÉ AU CHOC PEPTONIQUE

A la suite d'une série de recherches pratiquées sur l'homme et le chien, semblant indiquer l'existence d'une relation entre l'excitabilité et le tonus pneumogastrique d'une part et les caractères et le sens des variations leucocytaires de l'épreuve de l'hémoclasie digestive, GARRELON et SANTENOISE (1) ont cherché à préciser sur l'animal par l'étude du choc peptonique les rapports du système nerveux végétatif et des phénomènes du choc.

« Nous nous sommes adressés, écrivent L. GARRELON et D. SANTENOISE, à l'injection première de peptone, afin d'avoir à étudier un phénomène net, bien connu, et par conséquent de pouvoir accumuler des résultats précis et comparables entre eux.

« Nous avons pris comme sujets d'expérimentation le chien et le lapin. Nous avons volontairement délaissé le cobaye, chez qui les techniques employées sont plus difficilement réalisables.

(1) SANTENOISE (D.). — Pneumogastrique et glandes endocrines, Paris, 1927; Legrand, éditeur,

« Nous avons utilisé divers échantillons de peptone, de toxicités différentes. Mais nous nous sommes naturellement attachés à ne comparer entre eux que des résultats obtenus avec la même peptone.

« Nous avons employé comme voie d'introduction la voie intraveineuse.

« Nous avons constaté que la dilution de la peptone dans le sérum physiologique et la rapidité de l'injection influent sur l'allure du choc. Aussi nous ne comparons que des séries faites dans les mêmes conditions expérimentales, avec la même peptone, la même dilution, la même vitesse d'injection. Le poids de l'animal a aussi son importance, de même que sa vitalité, son sexe, son âge, l'anesthésique employé, le temps qui s'écoule entre l'anesthésie et l'injection de peptone, la température ambiante, les conditions respiratoires, etc...

« Enfin, avec la peptone, comme avec toute autre substance toxique, il faut éviter d'employer de trop fortes doses. Lorsqu'on veut étudier la susceptibilité de l'organisme, il faut autant que possible se placer au seuil de l'intoxication, afin que les expériences soient nettes et permettent des conclusions fermes sur les différences des réactions individuelles.

« Nous avons pris comme critère de choc, la chute de pression artérielle. C'est en effet la manifestation la plus nette, facile à enregistrer par la méthode graphique, qui seule est exempte des erreurs inhérentes aux facteurs individuels des observateurs et permet de conserver des témoins indiscutables de l'expérimentation.

« La pression était prise à la carotide et inscrite au kymographe de Ludwig.

« Le point le plus délicat était la mesure de l'excitabilité pneumogastrique.

« Nous nous sommes adressé au réflexe oculo-cardiaque qui nous a semblé très suffisant comme procédé pratique d'exploration du vague (1).

I. — DIFFÉRENCE DANS L'ALLURE DES CHOCS SUIVANT L'ÉTAT DU TONUS NEURO-VÉGÉTATIF AU MOMENT DE L'INJECTION DE PEPTONE

« Dans une première série d'expériences, nous avons pratiqué des injections de peptone en notant le tonus et l'excitabilité du vague avant l'injection. Nous avons ainsi opéré sur trente chiens et dix lapins.

« Nos premières expériences nous ont montré qu'avec une même peptone, et chez des animaux dans les mêmes conditions de race, de poids, d'anesthésie, la vitesse de l'injection intraveineuse ainsi que la concentration, influent sur l'allure des réactions.

(1) Rappelons néanmoins que l'interprétation du réflexe oculo-cardiaque est souvent délicate. C'est pourquoi il est préférable, lorsqu'on le peut, d'étudier l'excitabilité réflexe vagale ou parasymphatique à l'aide de réflexes tels que le réflexe cardiomodérateur et dépresseur, produit par l'excitation du nerf de Héring, dont on connaît bien les voies afférentes et les voies efférentes et que l'on peut déclencher par des excitations parfaitement mesurables.

Un nouveau degré de précision est apporté par l'application à l'étude du système neuro-végétatif des méthodes électro-physiologiques de L. LAPICQUE et en particulier par la détermination des lois en sommation.

Néanmoins le réflexe oculo-cardiaque reste un procédé précieux par sa simplicité et par la rapidité des renseignements qu'il donne.

« D'autre part, si les doses très faibles ne provoquent que des réactions insignifiantes, difficiles à comparer, les doses fortes donnent toujours un choc, quelque soit l'état du tonus neuro-végétatif.

« Il faut donc employer des doses moyennes afin de pouvoir juger de la susceptibilité individuelle.

« Indiquer exactement une dose en faisant la moyenne de nos résultats est impossible étant donnée la différence considérable dans la toxicité des peptones.

« Cependant nous devons dire qu'avec l'échantillon de peptone de WITTE que nous avons le plus souvent utilisé, nous employons 1,5 à 2 centigrammes par kilogramme d'animal, chez des chiens de 8 à 10 kilogrammes. Les fox nous ont toujours donné les meilleurs résultats. Avec de la peptone de Chapoteaut, nous n'avons des résultats comparables qu'avec 3 à 4 centigrammes par kilogramme. Enfin, avec un peptone fort toxique, que MM. GLEY et QUINQUAUD nous ont donnée pour vérifier quelques points sur lesquels des divergences plus apparentes que réelles s'étaient manifestées, nous avons dû n'employer que des doses de 0,5 à 1 centigramme par kilogramme pour retrouver des résultats identiques à ceux que nous avons signalés.

Choc peptonique chez le chien

« a) Chez les chiens présentant un réflexe oculo-cardiaque légèrement positif, nous avons enregistré après injection de peptone, une chute de pression de

2 à 3 centimètres, lente, progressive et peu durable. Dans ces conditions, le graphique de la pression carotidienne présente une ondulation correspondant à une ou deux minutes, quelquefois moins. Dans tous les cas, la survie est de règle;

« *b*) Chez les chiens naturellement très vagotoniques, nous avons constaté des chutes de pression parfois brutales et considérables. Chez le chien très vagotonique le choc était typique, avec défécation, incontinence d'urine, dyspnée et mort souvent rapide. Cependant nous avons quelquefois noté la survie, mais dans tous ces cas favorables, le retour à la pression normale a été lent et cette évolution coïncidait avec une diminution brutale du tonus et de l'excitabilité vagale (diminution brusque du réflexe oculo-cardiaque à la suite de l'injection de peptone);

« *c*) Au contraire, chez les animaux naturellement hypovagotoniques (à réflexe oculo-cardiaque nul ou inversé) nous n'avons noté que de très faibles chutes de pression (1 à 2 centimètres), la pression revenant à la normale au bout de quelques secondes. Nous avons même souvent observé chez des animaux à réflexe oculo-cardiaque nul ou inversé l'absence de toute manifestation de choc;

« *d*) Même avec de fortes doses (50 centigrammes chez un chien de 10 kilogrammes) on observe, s'il existe de très grandes différences du tonus, des différences dans l'allure du choc. Chez les hypovagotoniques, bien qu'avec de fortes doses, le choc soit constant, il est progressif et la survie est fréquente. Au

contraire, chez les grands vagotoniques, la dépression est brutale, intense, et la mort est rapide.

« Chez dix chiens auxquels nous avons fait des injections d'hémostyl, soit en injection première, soit en injection seconde, nous avons observé des résultats du même ordre; choc nul ou peu intense, faible durée chez les hypovagotoniques alors que chez les vagotoniques, le choc fut quatre fois mortel.

Choc peptonique chez le lapin

« L'étude du tonus neuro-végétatif suivie d'injection de peptone (doses plus élevées que chez le chien, 10 centigrammes pour animal de 2 kgr. 5), chez onze lapins, nous a donné des résultats du même ordre.

« Tous les expérimentateurs qui ont pratiqué des injections de peptone chez le lapin savent que pour obtenir des effets dépresseurs comparables à ceux obtenus chez le chien, il faut en général employer des doses beaucoup plus fortes.

« Or, la plupart du temps, le lapin a une excitabilité vagale faible. Chez huit lapins, nous avons aussi trouvé des réflexes oculo-cardiaques nuls.

« Chez ces huit lapins, l'injection de doses de 10 à 20 centigrammes ne nous a pas donné de chutes de pression supérieures à 1 centimètre.

« Mais, fait curieux et qui nous a semblé particulièrement remarquable, chez deux lapins, la compression des globes oculaires se traduit par un ralentissement appréciable du rythme cardiaque. Or, chez ces deux animaux l'injection intraveineuse de 15 centi-

grammes de peptone fut suivie d'un choc net avec chute de pression d'environ 5 centimètres, dyspnée, défécation.

« Aussi supposons-nous que l'hypovagotonie naturelle du lapin est peut-être un des facteurs de sa résistance au choc à la suite d'une injection première d'une dose moyenne de peptone.

II. — DIFFÉRENCE DANS L'ALLURE DES CHOCS APRÈS MODIFICATION ARTIFICIELLE DU TONUS NEURO-VÉGÉTATIF

« Le rapport entre l'état du tonus neuro-végétatif et les différentes susceptibilités individuelles au choc, a été confirmé en modifiant artificiellement l'état vago-sympathique des animaux en expérience. Nous avons plus particulièrement employé comme modificateurs (1) l'atropine, l'ésérine, la pilocarpine.

« Avec ces agents, nous avons pu hyperexciter ou paralyser la vague.

« 1° *Pilocarpine*. — Nous avons tout d'abord pensé à hyperexciter le vague avec des sels de pilocarpine.

« En pratiquant l'injection de pilocarpine en même temps que l'injection de peptone, nous avons eu chez quatre chiens des chocs extrêmement violents.

(1) Notons toutefois que l'interprétation des états fonctionnels du système organo-végétatif, créés par des agents pharmacodynamiques, toxiques, extraphysiologiques, de l'ordre des alcaloïdes ou de diverses substances chimiques, doit toujours être particulièrement prudente, ces états ne pouvant être superposés aux états fonctionnels normaux ou pathologiques du système organo-végétatif.

« Chez deux lapins, nous avons eu des résultats identiques.

« Mais ce mode d'expérimentation nous a paru passible d'une critique très sérieuse: l'injection intra-veineuse de pilocarpine provoque par elle-même une chute de pression considérable.

« Nous avons donc, chez d'autres chiens, injecté le nitrate de pilocarpine avant l'injection de peptone. Le choc fut intense.

« De même chez quatre lapins, après avoir pratiqué une injection de nitrate de pilocarpine, et attendu (peu de temps pour rester dans la phase favorable) le retour à la pression normale, nous avons vu qu'une injection de peptone provoque un choc souvent brutal.

« Mais chez d'autres chiens, sur lesquels l'injection de pilocarpine précéda de longtemps l'injection de peptone, celle-ci ne fut suivie que de chocs insignifiants, moins marqués qu'à l'ordinaire.

« Or, l'étude que nous poursuivions en ce moment, sur les variations du réflexe oculo-cardiaque et du réflexe solaire sous l'influence de divers agents pharmacodynamiques nous a montré que la pilocarpine est « une substance amphotrope agissant sur deux systèmes ». En général, dans une première phase souvent courte, on note un réflexe oculo-cardiaque net puis dans une seconde phase durant parfois plusieurs heures, le réflexe oculo-cardiaque devient faible et le réflexe solaire apparaît très fortement positif.

« Or, quand on pratique l'injection de peptone durant la première phase (d'excitation du vague) le

choc peptonique est net, exagéré par rapport aux témoins.

« Dans deux cas où l'injection de pilocarpine avait été pratiquée plus d'une heure avant celle de peptone, les chiens nous ont paru réfractaires, plus que des chiens normaux, tout à fait comme des chiens atropinisés.

« De plus il nous a semblé que l'action de la pilocarpine sur le système neuro-végétatif était assez différente suivant que l'on s'adresse au nitrate ou chlorhydrate de pilocarpine dont l'action excitante sur le vague paraît plus brève et suivant que l'injection est pratiquée par la voie intraveineuse ou par la voie sous-cutanée.

« 2° *Esérine* (1). — Nous avons aussi employé l'ésérine pour hyperexciter le vague. Les résultats obtenus nous ont paru à première vue plus homogènes que ceux obtenus avec la pilocarpine. C'est qu'en effet, si l'ésérine est aussi une substance amphotrope, son action sur le vague est de longue durée et si on attend quelques minutes après l'injection on a toutes les chances pour agir sur un organisme à vague très excitable.

« Dans ces conditions les faits observés ont nettement confirmé nos conceptions.

(1) En ce qui concerne l'action de l'ésérine, il est possible d'envisager une interprétation de ses effets sur la sensibilité au choc, ne faisant intervenir qu'indirectement la notion d'excitabilité vagale: on attribue en effet à l'ésérine le pouvoir de bloquer l'esthérase détruisant l'acétylcholine. Or certains auteurs ont pensé à l'intervention de substances du type histamine ou acétylcholine dans la production du collapsus vasculaire du choc anaphylactique ou anaphylactoïde.

« A) Si on pratique l'injection d'ésérine en même temps que celle de peptone, le choc se produit au bout de plusieurs secondes, quelquefois au bout d'un temps un peu plus long (au moment où se produit l'accroissement d'excitabilité du vague). Il est intense et presque toujours mortel.

« B) Si l'injection d'ésérine a été pratiquée plusieurs minutes avant l'injection de peptone, la chute de pression est brutale et intense.

« C) Sur un lapin auquel on a pratiqué une injection inefficace de peptone, si on hyperexcite le vague à l'aide d'ésérine (on obtient le même résultat avec la pilocarpine, mais la condition est moins évidente avec cet alcaloïde en raison de son action propre sur la pression), on observe quelques secondes après l'injection de l'alcaloïde (plus longtemps avec l'ésérine qu'avec la pilocarpine) un choc violent avec une dépression intense, dyspnée, défécation et mort.

« D) Si l'injection de peptone est pratiquée sur le chien assez longtemps, une heure et plus, après l'injection d'ésérine, on note en général un choc plus intense que chez un témoin à tonus vagal normal, mais moins marqué, nous a-t-il semblé, que chez l'animal qui reçoit la peptone en même temps que l'ésérine ou peu de temps après.

« 3° *Atropine*. — Sur des chiens atropinisés au préalable, l'injection de doses moyennes de peptones a donné des chocs nuls, insignifiants, faibles ou moyens, nettement moins intenses que ceux observés chez des témoins.

« Ainsi dans l'ensemble, l'atropine agent paraly-sant du vague, rend les animaux moins susceptibles aux chocs.

« Cependant, l'examen de la littérature révèle à ce sujet de nombreuses controverses. Depuis longtemps déjà, on a préconisé l'emploi de l'atropine contre le choc anaphylactique. Mais les expérimentateurs ne sont pas d'accord sur ce point. Les uns ont enregistré des résultats nettement favorables, d'autres ont rap-porté des constatations négatives.

« C'est pourquoi il nous a paru important de pousser plus avant nos expériences sur ce point.

« A) Chez des animaux vagotoniques l'injection d'atropine si elle est pratiquée en même temps que l'injection de peptone n'a nullement empêché le choc. Ceci est confirmé par l'expérimentation de LÉVY-SOLAL et TZANCK, qui n'ont constaté chez le cobaye aucune action protégeante de l'atropine (injectée en même temps que du sérum).

« B) Si on pratique l'injection de peptone quelques minutes après l'atropine, le choc se produit, bien que le réflexe oculo-cardiaque ait disparu.

« C) Si on attend quinze à vingt minutes après l'injection d'atropine, on observe des chocs moins intenses, moins durables, la pression revenant assez rapidement à la normale.

« D) Plus on attend (si on a injecté suffisamment d'atropine), plus l'intensité des chocs diminue.

« E) Si on attend plus d'une heure et demie, l'in-jection de peptone n'est suivie que d'un choc insigni-fiant ou même nul.

« L'atropine protège donc bien contre le choc.

« Mais il faut laisser un intervalle assez long entre l'injection d'atropine et l'injection de peptone. Soulignons dès maintenant ce point qui a un gros intérêt si on le rapproche des constatations faites par nous après section haute des vagues ou énervation de l'appareil thyroïdien (1).

« Aussi comprend-on plus aisément la diversité des opinions soutenues, concernant l'action empêchante de l'atropine sur le choc ».

(1) SANTENOISE (D.). — Pneumogastrique. Appareil thyroïdien et activité cérébrale. Legrand, édit., 1929.

CHAPITRE II

INFLUENCE DE L'ADMINISTRATION DE VAGOTONINE SUR LA SENSIBILITÉ AU CHOC PEPTONIQUE

A la suite des premières observations expérimentales de D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH (1), nous avons repris dans le laboratoire du professeur SANTENOISE, l'étude de l'influence exercée par l'administration préalable de vagotonine sur la sensibilité des animaux au choc peptonique.

Nos expériences ont porté sur le chien et sur le lapin; le critère du choc choisi par nous étant l'hypotension, c'est-à-dire la manifestation sur la pression artérielle du collapsus vasculaire déclenché par l'injection intraveineuse de peptone.

Nous avons utilisé, pour une série d'expériences, des extraits pancréatiques vagotonisants, employés en clinique, contenant de la vagotonine en quantités importantes mais contenant à côté diverses impuretés non choquantes, et de l'insuline.

(1) SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — *C. R. Soc. Biol.* 1935. Tome CXIX, p. 288.

Dans une autre série expérimentale, nous avons utilisé la vagotonine, préparée actuellement à l'état de pureté par D. SANTENOISE et E. STANKOFF, possédant, sinon la forme cristalline, mais du moins des caractéristiques physiques et chimiques constantes, en particulier une formule centésimale constante, permettant d'affirmer qu'on se trouve en présence d'une substance chimique définie.

Toutes nos expériences ont été effectuées sur l'animal préalablement anesthésié, soit au chloralose, soit au pernocton .

Toutefois, dans quelques cas, nous avons aussi effectué des observations sur le lapin normal.

Les animaux utilisés étaient toujours en bon état de santé au moment de l'expérience et à jeun depuis au moins 18 heures.

L'anesthésie au chloralose était pratiquée en injectant dans la veine saphène de l'animal une solution de chloralosane dans du serum physiologique à raison de 8 à 10 cgr. par kgr. de l'animal.

L'expérience a montré qu'on peut obtenir avec le chloralosane une anesthésie absolument parfaite pendant 10 à 15 heures et même davantage, à condition d'endormir l'animal dès le début de l'expérience avec une dose de 0 gr. 10 par kilogramme. Dès que la qualité du sommeil commence à être moins bonne, généralement 2 h. 30 à 3 heures après la première injection de chloralose, temps variable d'ailleurs suivant les animaux, il suffit de réinjecter la demi-dose d'anesthésique pour obtenir de nouveau une anesthé-

sie parfaite. L'administration de doses successives mais modérées de chloralosane ne modifie pas l'activité tonique du système nerveux végétatif ni les réponses aux excitations réflexes végétatives.

Pour des anesthésies de longue durée, lorsqu'on veut éviter un trop grand nombre d'injections successives, l'anesthésie au pernocton présente un réel intérêt.

Le pernocton a été surtout employé en clinique comme anesthésique de base, principalement en injection intraveineuse (R. BUMM, 1927-1928; MEHNER, 1927; HARTTUNG, 1928; BÖRGER, 1928; HABERER, 1928; KARO, 1928, etc...)

Déjà W. HINZ (1927), l'avait préconisé comme anesthésique chez l'animal en expérimentation. Toutefois, lorsqu'on emploie la voie intraveineuse pour son administration, il peut présenter de sérieux inconvénients sur lesquels C. HEYMANS a insisté récemment. En particulier, le pernocton administré par voie intraveineuse manifeste une action déprimante sur le tonus vasculaire et abolit d'après cet auteur toutes les réactions vaso-motrices consécutives à l'occlusion temporaire des carotides primitives.

Toutefois, H. REIN et D. SCHNEIDER (1) ont montré qu'il était possible d'éviter ces inconvénients en utilisant la voie sous-cutanée et intramusculaire pour l'administration de l'anesthésique. En effet dans ces conditions la pénétration de l'anesthésique est considérablement ralentie et son action rendue bien moins

(1) REIN (Hermann) et SCHNEIDER (Dietrich). — *Klin. Woch.*, 16 juin 1934.

brutale. De plus l'anesthésie ainsi obtenue est très durable, pouvant atteindre 7 à 8 heures chez certains animaux.

Nous avons suivi la méthode indiquée par H. REIN et D. SCHNEIDER (1934) en injectant par voie sous-cutanée et intramusculaire 0 cc. 5 par kilogramme de l'animal, de solution de pernocton (1) à 10 %, en quatre ou cinq dépôts. A condition de traiter les animaux avec beaucoup de douceur, le sommeil survient progressivement et sans aucune agitation, rendant ainsi inutile l'injection préalable de morphine, conseillée par H. REIN. Si l'expérience envisagée doit durer plus longtemps, on pratique une nouvelle injection sous-cutanée 4 à 5 heures après le début de l'anesthésie, mais cette fois en injectant seulement 0,2 à 0,3 cc. de pernocton par kilogramme. Il faut absolument éviter de dépasser les doses que nous indiquons, car autrement, il n'est pas rare d'observer des troubles respiratoires consistant dans un ralentissement souvent notable de la respiration.

Notons d'ailleurs que ce dernier phénomène doit être soigneusement évité aussi lorsqu'il s'agit de l'anesthésie au chloralose.

Or, les troubles respiratoires sont capables, en effet, de perturber profondément l'activité et l'excitabilité réflexe végétative. Ainsi une légère hypercapnie est suffisante pour accroître dans des proportions considérables l'intensité de la réponse cardio-modéra-

(1) Sel sodique de l'acide butyl (secondaire), beta bromallyl barbiturique (J.-D. RIEDEL, E. de HAEN, A.-G. BERLIN).

trice non seulement de diverses excitations réflexes, mais encore de l'excitation du bout périphérique d'un pneumogastrique sectionné.

Notons encore que nous avons pris soin que la température des animaux en expérience reste normale et invariable pendant toute la durée de l'expérience. En effet, toute variations de température un peu importante s'accompagne de perturbations profondes dans la réflexivité végétative.

La pression artérielle fut enregistrée à l'aide d'une canule de François Franck insérée dans le bout cardiaque d'une carotide primitive, canule mise ensuite en relation avec le kymographe de Ludwig. Le liquide manométrique anticoagulant employé était une solution de sulfate de soude et de sulfate de magnésie à 20 %.

*
* *

Nous avons utilisé pour nos expériences un échantillon de peptone de toxicité semblable à celle que possédait la peptone utilisée jadis par D. SANTE-NOISE au cours de ses recherches antérieures.

Dans une première série d'expériences, nous avons procédé à la détermination de son activité choquante, c'est-à-dire, la détermination de la quantité minima susceptible de provoquer, chez le chien normal et peu vagotonique, en injection intraveineuse, une chute juste appréciable de la pression artérielle.

A cet effet, nous avons injecté à un grand nombre d'animaux à R.O.C. nul ou peu marqué dans la veine

saphène, des doses de peptone variant entre 0 cgr. 5 et 3 cgr. par kg. d'animal. De l'ensemble de nos constatations il résulte que la dose liminaire est d'environ de 2 cgr. de peptone utilisée par kg. d'animal. Avec cette quantité on obtient, en injection intraveineuse chez la plupart des animaux un effet hypotenseur juste appréciable ne dépassant pas quelques mm. de Hg, la pression revenant presque immédiatement à son niveau antérieur.

Notons encore que dans toutes nos expériences nous nous sommes placé toujours dans les mêmes conditions quant à la dilution de peptone dans le sérum physiologique, la vitesse d'injection intraveineuse, l'état d'anesthésie, la température de l'animal, etc...

A titre d'exemple, nous rapportons quelques expériences qui permettent de se rendre compte de l'effet produit par l'injection intraveineuse de cette quantité de peptone chez les animaux témoins normaux à R.O.C. peu marqué et n'ayant pas reçu de vagotonine au préalable.

TABLEAU DES ANIMAUX TÉMOINS

N ^{os}	Dates des expériences	Animaux	Pression avant-injection de 2 cgr./kg. de peptone	Pression au maximum de chute	Retour à la normale	Observations
418	30-5-29	♂ 9 kg.	10,6-10,2	10,6-10,2	—	1 cgr./kg.: pas de choc
1570	4-5-34	♀ 13 kg. 900	14,4-12,2	13,3-11,2	10''	—
1573	5-5-34	♂ 14 kg. 500	17,8-17	17,8-17	—	pas de choc
1579	8-5-34	♂ 6 kg.	14,8-13,5	13,2-12,4	10''	—
1587	5-6-34	♂ 6 kg.	15,8-13,8	15,8-13,8	—	pas de choc

Exemple I

5 juin 1934. — N° 1587.

Chien ♂ de 6 kg.

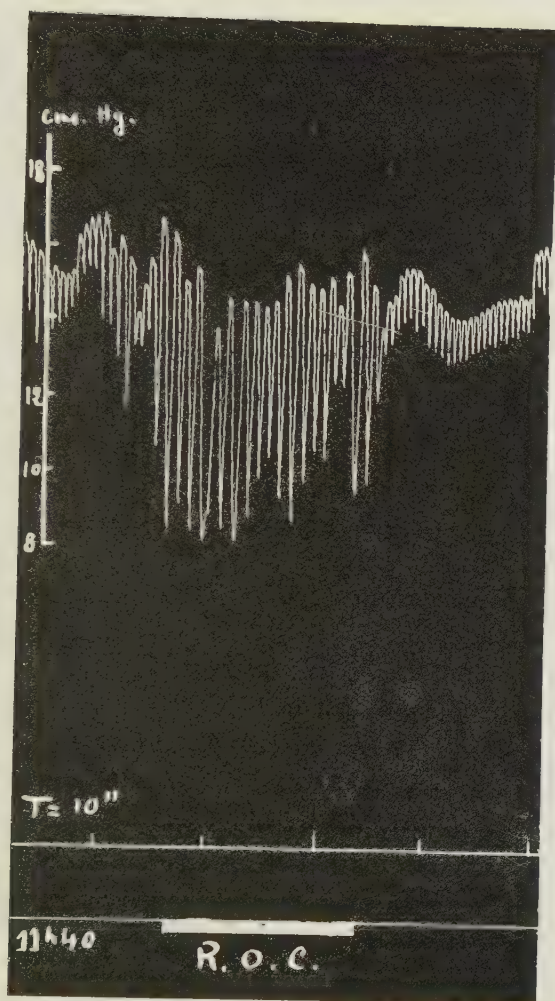
10 h. 50. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig (1).

11 h. 40. R.O.C. : peu marqué; 16/10. (Voir tracé III.)

11 h. 50. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone de Witte : pas de choc. (Voir tracé IV.)

(1) Le premier chiffre indique le rythme cardiaque pendant 10'' avant la compression des globes oculaires; le second le rythme cardiaque pendant le même temps au cours de la compression.

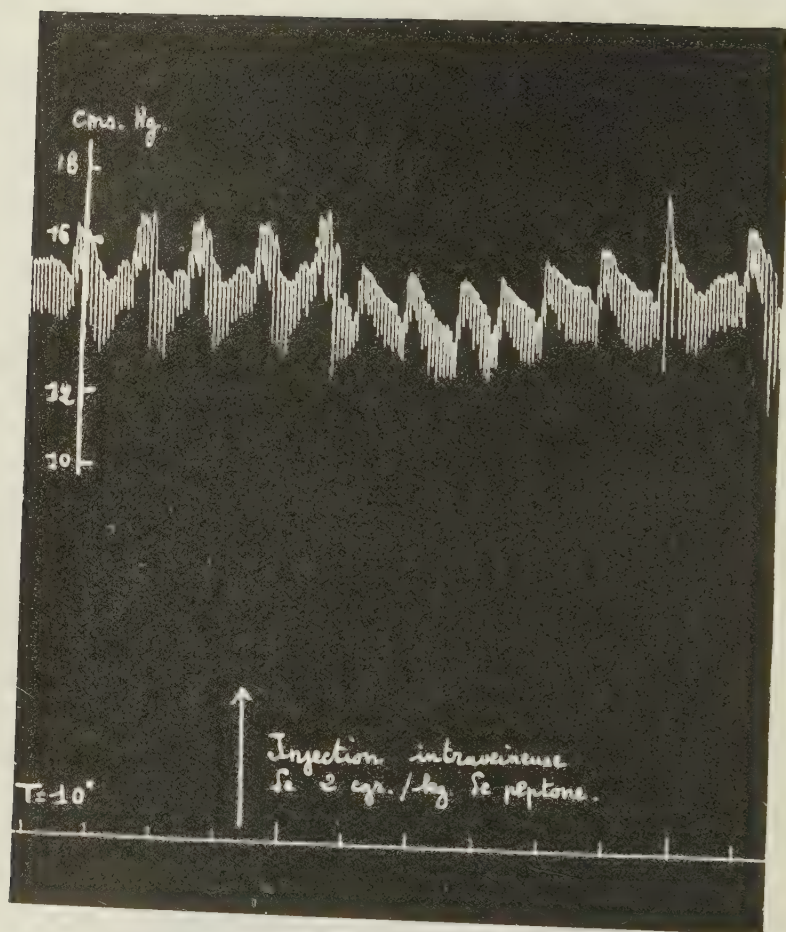


TRACÉ III

5 juin 1934. — N° 1587

Chien ♂ de 6 kgs

11 h. 40. R.O.C., peu marqué : 16/10.



TRACÉ IV

Même animal

11 h. 50. — L'injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone ne provoque qu'une chute minime et passagère de la pression artérielle.

Exemple III

30 mai 1929. — N° 418.

Chien ♂ de 9 kg.

15 h. 50. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

16 h. 15. R.O.C.: peu marqué: 24/16.

17 h. 30. Injection intraveineuse de 1 cgr./kg. de peptone de Witte: pas de chute de pression.

Exemple IV

4 mai 1934. — N° 1570.

Chien ♀ de 13,900 kg.

15 h. 15. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

15 h. 45. R.O.C.: peu marqué.

20 h. 15. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone de Witte: chute de pression de 1 cm./Hg.; retour à la normale en 10".

Exemple V

8 mai 1934. — N° 1579.

Chien ♂ de 6 kg.

15 h. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

16 h. 45. R.O.C.: nul.

20 h. 55. Injection intraveineuse de 2cgr./kg. de peptone de Witte: faible chute de pression: 1,6 cm./Hg.; retour à la normale en 10".

Exemple II

5 mai 1934. — N° 1573.

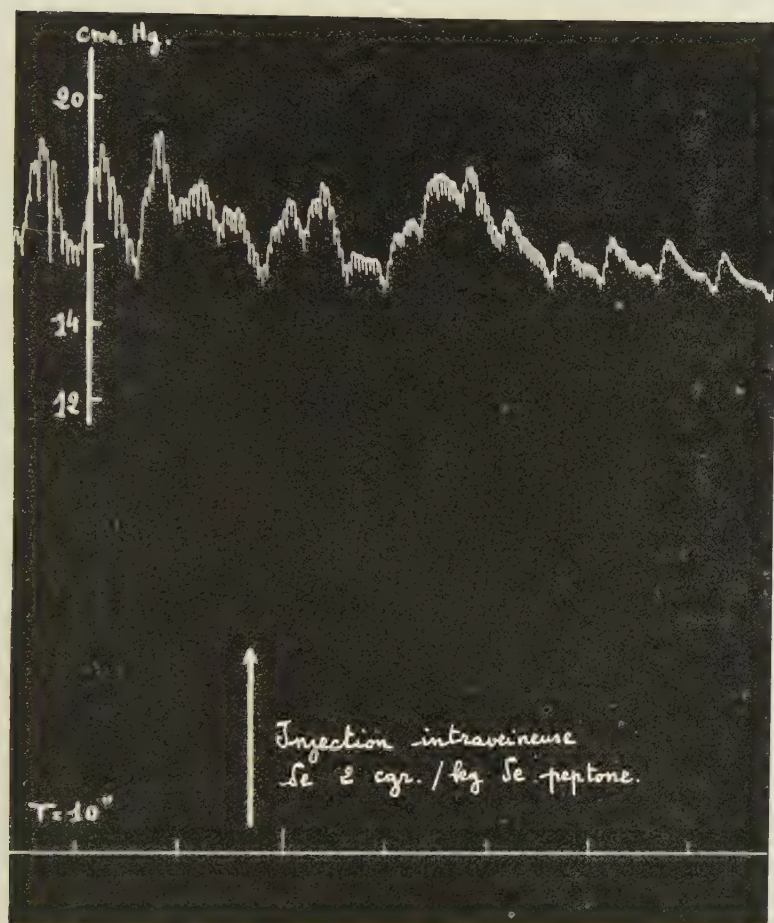
Chien ♂ de 14,500 kg.

14 h. 40. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

16 h. 30. R.O.C. : peu marqué.

20 h. 20. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone de Witte : pas de choc. (Voir tracé V.)



TRACÉ V

5 mai 1934. — N° 1573.

Chien ♂ de 14 kgs 500; anesthésié au chloralose; peu vagotonique.
20 h. 20. — L'injection intra-veineuse de 2 cgr./kg. de peptone ne
provoque pas de chute appréciable de la pression artérielle.

CHAPITRE III

**EXPÉRIENCES EFFECTUÉES
AVEC DES EXTRAITS PANCRÉATIQUES
VAGOTONISANTS
IMPARFAITEMENT PURIFIÉS**

Dans une première série d'expériences nous avons étudié l'action de la vagotonine D, contenant encore des traces d'insuline et diverses impuretés non choquantes, sur le choc peptonique.

*
* *

*Méthode de préparation
des extraits pancréatiques vagotonisants
actuellement utilisés en clinique*

Voici les principes généraux d'extraction à partir du pancréas et de préparation de cet extrait pancréatique vagotonisant d'après les données de D. SANTENOISE et H. PENAU (1).

(1) PENAU (H.) et SANTENOISE (D.). — Isolement et préparation de la vagotonine. *Académie des Sciences*, 18 août 1930, I, CLXXXI, p. 342.

EXTRACTION DE LA VAGOTONINE BRUTE

« I. 400 grammes de pancréas de cheval, débarrassé très soigneusement des tissus étrangers, sont broyés. La pulpe est délayée dans 600 cc. d'alcool à 95°; on ajoute HCl concentré (D: 1,19) dans la proportion de 10 cc. par litre d'alcool employé, soit en tout 6 cc. Il importe de mesurer exactement la quantité de HCl, faute de quoi la filtration ultérieure de l'extrait alcoolique est extrêmement difficile.

« On laisse macérer une nuit à la glacière. Le lendemain, on passe sur gaze et le résidu de tissus est remis en contact avec 600 cc. d'alcool à 95° et 6 cc. de HCl. Cette seconde macération dure également une nuit.

« Les deux extraits alcooliques ont un degré alcoolique apparent de 55° à 60° et un pH de 4,0 à 4,5 (colorimétrie).

« II. Les deux extraits alcooliques sont réunis. On ajoute avec précaution un peu de solution saturée d'acétate de soude, jusqu'à ce qu'on observe un très léger début de floculation. Le pH reste voisin de 4,5. Cette addition a pour but de rendre possible la filtration du jus alcoolique. La quantité à employer est environ 3 cc. de solution saturée d'acétate de soude par litre d'extrait alcoolique.

SANTENOISE (D.). — Mise en évidence et isolement de la vagotonine. *C. R. Ac. de Médecine*, 31 mai 1932.

SANTENOISE (D.). — Isolement et préparation de la vagotonine. *Bull. Gén. Thérapeutique*, juin 1932.

« On filtre sur papier à sirop. La solution alcoolique est concentrée par distillation sous pression réduite à une température inférieure à 40° jusqu'à élimination de l'alcool. Le liquide est concentré ainsi au 1/15° environ de son volume primitif, soit 80 cc.

« III. A ce liquide aqueux, on ajoute 10 % en volume, soit 8 cc. de CHCl_3 . On observe la formation de trois couches :

1° La couche inférieure chloroformique renferme des impuretés ;

2° Un précipité renfermant la majeure partie de l'insuline ;

3° Une couche aqueuse renfermant la vagotonine.

« Mais il arrive également que le chloroforme ne se sépare pas complètement. On observe alors une couche inférieure comprenant le précipité d'insuline en suspension dans le chloroforme et une couche supérieure aqueuse renfermant la vagotonine. On laisse reposer deux heures, on centrifuge.

« IV. La solution aqueuse est refroidie à la glacière. On ajoute NaCl en poudre, par petites fractions et en agitant vigoureusement, jusqu'à saturation. On laisse reposer deux à trois heures à la glacière.

« Le précipité renferme la vagotonine. On le recueille par centrifugation.

« V. Le culot est délayé dans quelques cc. d'alcool absolu et on ajoute quelques cc. d'eau pour rendre la dissolution complète.

« La solution est amenée à pH 5,6 (colorimétrie) par addition de $LiOH$ (5 cc. environ de solution de $LiOH$ à 15 ‰). La solution se trouble fortement.

« On ajoute assez d'alcool à 100° pour obtenir un degré apparent de 85° à 90°. On vérifie que la précipitation est totale. Il faut environ 50 cc. d'alcool à 100°.

« Le précipité est immédiatement recueilli par centrifugation ou filtration sur Buchner. On sèche dans le vide sur P_2O_5 ou SO_4H^2 .

« Le rendement de vagotonine brute est d'environ 5 grammes par kilog. de pancréas.

TRANSFORMATION DE LA VAGOTONINE BRUTE EN VAGOTONINE A

« I. 10 grammes de vagotonine brute sont dissous dans 100 cc. d'eau distillée. On amène à pH 4,0 par 5 cc. environ d' HCl à 10 %.

« La solution est dialysée à travers une membrane de cellophane sur eau courante à 10° environ. Le pH est très soigneusement maintenu à pH 4,0-4,2 pendant toute la durée de la dialyse, par addition, toutes les deux à trois heures de quelques cc. de HCl à 1 %. La dialyse dure 36 à 38 heures.

« II. On concentre dans le vide, à température inférieure à 40° jusqu'à réduction à 20 cc. Il se produit un précipité très brun, qu'on sépare par centrifugation.

« Le liquide brun, louche, renferme la vagotonine.

« III. Ce liquide est amené à pH 5,6 par de la lithine (environ 1 cc. de solution aqueuse à 15 %).

« On précipite par l'alcool éther. En principe, les quantités ajoutées sont 4 volumes d'alcool absolu et 4 volumes d'éther. Mais il arrive que par addition de cette quantité d'éther, le précipité se prenne brusquement en une masse gommeuse très difficile à redissoudre. Aussi est-il bon de faire un essai sur une petite fraction de sa solution, soit 1 cc. par exemple; on ajoute 4 cc. d'alcool à 100°, puis lentement 4 cc. d'éther par fraction de 1 cc. On détermine ainsi la quantité maxima d'éther tolérée. Si par exemple l'addition du 4° cc. d'éther fait gommer le précipité, on réduit à 3 volumes la quantité d'éther à ajouter: on précipitera les 20 cc. de solution aqueuse par:

Alcool à 100°: 80 cc.

Ether: 60 cc. (au lieu de 80).

« On laisse reposer le temps nécessaire (une nuit au besoin) pour que le précipité repose bien. On siphonne le liquide surnageant et on lave le précipité par un peu d'alcool et d'éther, par exemple 10 cc. environ de chaque.

« On filtre sur Buchner et on sèche comme plus haut.

10 gr. de vagotonine brute donne 3 gr. de vagotonine A.

TRANSFORMATION DE LA VAGOTONINE A
EN VAGOTONINE B

« I. On dissout 10 gr. de vagotonine dans 150 cc. d'eau distillée.

« On amène à pH 2,8 par 15 à 20 cc. de HCl à 10 %. On broie les grumeaux avec l'agitateur ou au besoin à la main jusqu'à ce que la dissolution soit complète.

« II. On refroidit dans la glace la solution de vagotonine et la solution de $LiCl$. On ajoute à la solution de vagotonine de la solution de $LiCl$ à 50 % (D: 1,200) jusqu'à ce que la précipitation soit totale: 100 cc. environ.

« On laisse reposer 12 heures à la glacière.

« III. On centrifuge (éviter une centrifugation à trop grande vitesse qui rend le précipité difficile à redissoudre). On délaie le précipité dans 20 à 30 cc. d'alcool absolu ajoutés par petites portions: le précipité se dissout.

« La solution alcoolique doit titrer 8° à 15° apparent.

« On filtre sur papier à sirop: la filtration est rapide. Le filtre ne retient que quelques impuretés. Le liquide qui passe est louche.

« On amène le liquide filtré à pH 5,6 par 2,5 à 3 cc. de $LiOH$ à 15 %: le trouble augmente fortement.

« On précipite la solution par addition de 2 volumes d'alcool à 100° et un volume d'éther. On vérifie que la précipitation est complète.

« IV. A ce stade, le précipité ne peut pas être recueilli sur Buchner, la filtration est très lente.

« Aussi, on laisse reposer à la glacière jusqu'à ce que le précipité soit déposé (jusqu'au lendemain au besoin).

« On siphonne le liquide surnageant, on lave le précipité par environ $1/3$ de volume d'alcool et d'éther respectivement employés dans la précipitation. On filtre sur Buchner et on sèche.

« 10 gr. de vagotonine A donne 6 à 7 gr. de vagotonine B.

TRANSFORMATION DE LA VAGOTONINE B EN VAGOTONINE D

« I. Vagotonine B, 10 gr. ; eau 100 cc.

« On facilite la dissolution en ajoutant peu à peu 2 à 3 cc. de HCl à 10 %. On refroidit dans la glace et laisse reposer jusqu'à la dissolution totale.

« On amène à pH 3,8 par addition de HCl à 10 %, 3 à 5 cc. La quantité totale de HCl ajoutée est donc 5 à 8 cc. le liquide se trouble.

« On centrifuge assez longtemps (10 minutes à 1.500 tours).

« Le faible résidu insoluble très coloré est léger et assez difficile à séparer. Il est constitué d'impuretés.

« II. Le liquide est refroidi à 3 ou 4 degrés dans la glace. On ajoute par petites portions et en agitant vivement, 9 à 10 cc. de la solution de LiCl à 50 %. Cette quantité correspond dans la majorité des cas à la quantité minima nécessaire pour produire un pré-

cipité nettement floclulé. Si après addition de 10 cc. la solution est simplement louche, sans floculation, on continue avec précaution l'addition de LiCl en s'arrêtant dès que le précipité floclule. Une quantité de 10 à 15 cc. de LiCl suffit généralement.

« On laisse déposer deux heures à la glacière. On centrifuge. Le précipité entraîne les impuretés et l'insuline; la vagotonine reste en solution.

« III. Le précipité est redissous dans le minimum d'alcool à 100° (quelques cc. ajoutés très lentement); une addition brusque d'alcool provoque la formation de gomme impossible à redissoudre. On précipite par addition de 30 cc. d'alcool absolu (verser de préférence la solution dans l'excès d'alcool et non l'alcool dans la solution: le produit obtenu est plus divisé et mieux déshydraté).

« On amène à pH 5,2 par addition de solution alcoolique saturée d'acétate de Li: 1 à 1,5 cc. On vérifie que la précipitation est totale. On centrifuge sur Buchner et on sèche.

« IV. Le liquide souvent louche séparé du premier précipité par LiCl est refroidi dans la glace.

« On ajoute 15 cc. de la solution de LiCl à 50 %. On laisse reposer 2 heures dans la glace.

« On centrifuge. Le précipité renferme la vagotonine. Le liquide surnageant est encore louche et précipite par une nouvelle addition de LiCl (impuretés).

« V. Le précipité est redissous comme le précédent dans le minimum d'alcool absolu. On verse la solution

dans 125 cc. d'alcool absolu. On amène à pH 5,2 par 10 à 15 cc. de la solution alcoolique saturée d'acétate de Li. On vérifie que la précipitation est totale. On recueille et sèche le précipité.

« 10 gr. de vagotonine B donnent 0,3 à 0,5 d'insuline et 5 à 6 grammes de Vagotonine D ».

*
**

Signalons que la vagotonine D ainsi obtenue contient encore des traces d'insuline. Des vérifications sur le lapin montrent, en effet, que 5 mgr. de substance contiennent environ 1 unité d'insuline. Cette quantité d'insuline est évidemment négligeable lorsqu'on emploie de faibles doses de vagotonine dont l'activité vagotonisante est d'environ 1/40 de mgr. par kg. d'animal, mais lorsqu'on emploie des doses élevées de vagotonine D (5 mgr. et davantage par kg. de poids) la quantité d'insuline contenue peut ne pas être négligeable.

ACTION DE LA VAGOTONINE D SUR LA SENSIBILITÉ AU CHOC PEPTONIQUE

Le tableau suivant résume les constatations expérimentales effectuées en étudiant l'action de la vagotonine D sur la sensibilité au choc peptonique.

N ^{os}	Dates	Animaux	Substances	Dose
—	—	—	—	—
1638	3-8-34	♂ 7 kg. 300	V.S. 69δ2	20 mgr. en to
1639	4-8-34	♂ 7 kg. 100	V.S. 69δ2	20 mgr. en to
1640	16-8-34	♂ 8 kg. 800	V.S. 95δ2	1 cgr.
1652	22-8-34	♂ 8 kg. 300	V.S. 95δ2	20 cgr. en to
1756	18-3-35	♀ 8 kg. 500	V.S. 100δ2	10 cgr
1757	19-3-35	♂ 13 kg. 200	V.S. 100δ2	21 mgr
1760	22-3-35	♂ 6 kg. 500	V.S. 95δ2	5 mgr.

INSULINE

Temps après —	Pression de peptone de 2 cgr./kg. avant l'injection —	Pression au moment du maximum de chute —	Retour à la normale —
35'	13 - 12.4	10 - 9.4	25"
2 h. 30'	11.4-10.8	9.2- 8.6	2'
7 h. 40'	15.8-15	11.4-10.6	2'
2 h. 45'	13 - 12.4	11.2- 9.8	15"
3 h.	16 - 14	12.4-11	1' 10"
4 h.	14 - 11	8 - 7	1' 20"
1 h. 30'	9 - 8.6	4.6- 4.4	+ de 2'

Exemple VI

4 octobre 1934. — N° 1639.

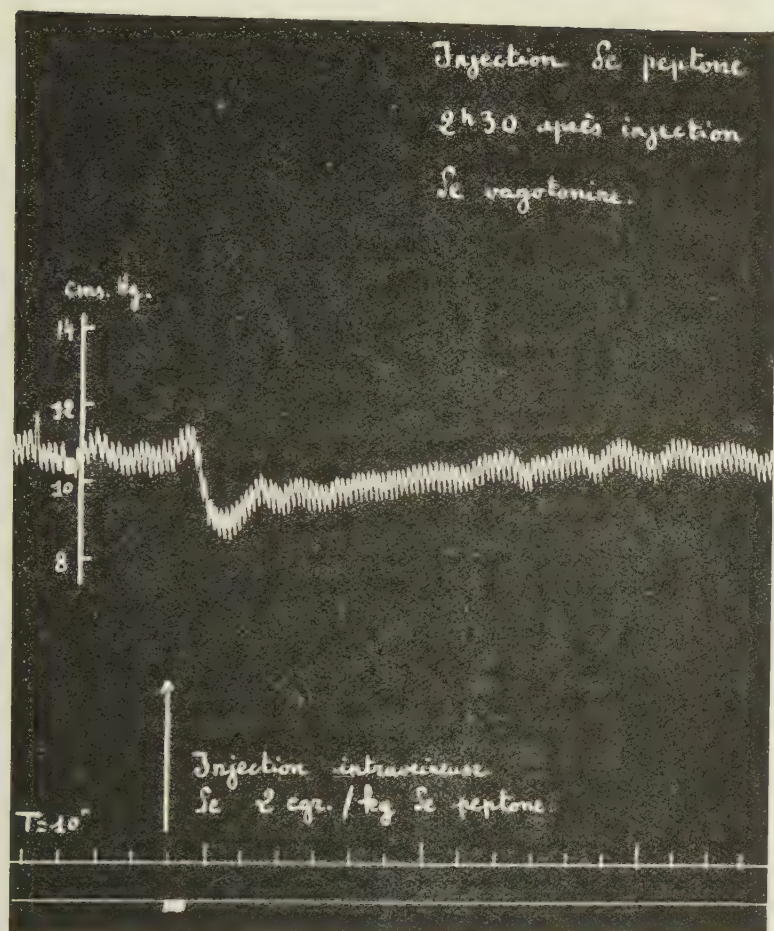
Chien ♂ de 7,100 kg.

- 11 h. 25. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne au moyen
d'un kymographe de Ludwig.
- 14 h. 55. R.O.C.: peu marqué, 26/12.
- 15 h. Injection intraveineuse de 1/40 mgr./kg. de vago-
tonine V.S. 6982.
- 15 h. 10. Injection intraveineuse de 1/20 mgr./kg. de vago-
tonine V.S. 6982.
- 15 h. 20. Injection intraveineuse de 1/10 mgr./kg. de vago-
tonine V.S. 6982.
- 15 h. 30. Injection intraveineuse de 1/5 mgr./kg. de vago-
tonine V.S. 6982.
- 15 h. 40. Injection intraveineuse de 2/5 mgr./kg. de vago-
tonine V.S. 6982.
- 15 h. 50. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vago-
tonine V.S. 6982.
- 16 h. Injection intraveineuse de 2 mgr./kg. de vago-
tonine V.S. 6982.
- 16 h. 15. Injection intraveineuse de 4 mgr./kg. de vago-
tonine V.S. 6982.
- 16 h. 30. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagotonine
V.S. 6982.

31°

L'animal a reçu, au total, 17 milligrammes — =
40
de vagotonine par kg.

- 19 h. Injection intraveineuse de 2 mgr./kg. de peptone
de Witte: chute de pression de 1,4 cm./Hg.;
retour à la normale en 2 minutes. (Voir tracé VI.)



TRACÉ VI

4 octobre 1934. — N° 1639.

Chien ♂ de 7 kg. 100.

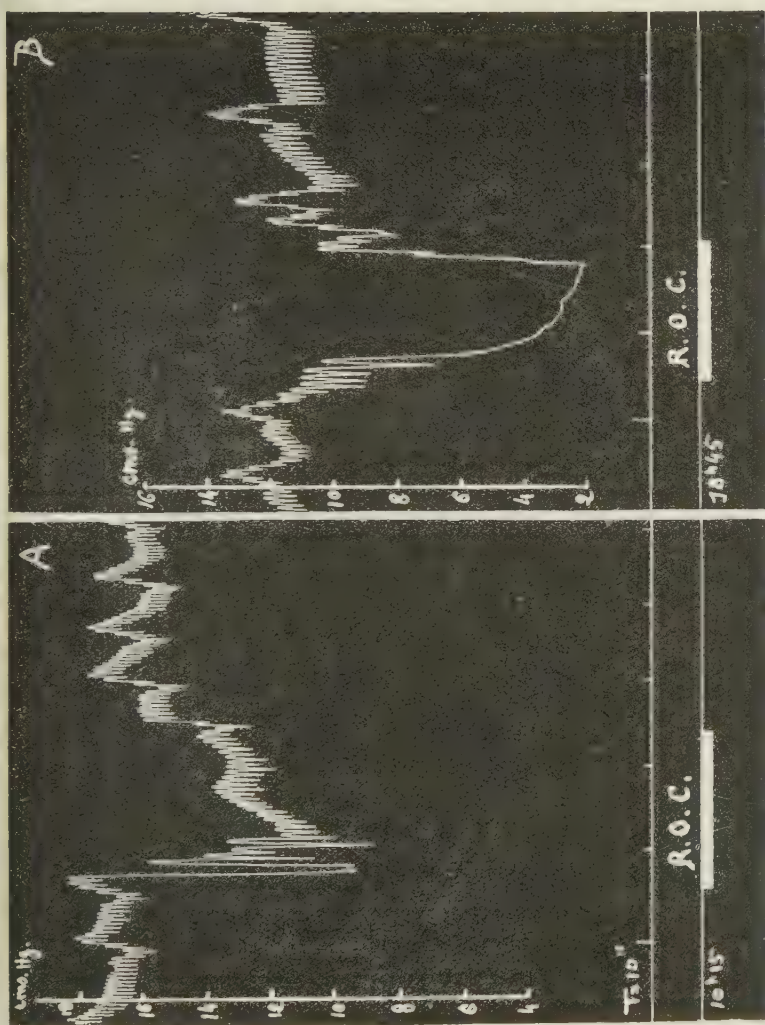
Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone (2 heures 30 après injection de vagotonine): choc léger mais très net; retour lent de la pression artérielle à son niveau antérieur.

Exemple VII

19 mars 1935. — N° 1757.

Chien ♂ de 13,200 kg.

- 9 h. 45. Anesthésie au chloralose.
- 10 h. 15. R.O.C. : 17/10. (Voir tracé VII.)
- 10 h. 58. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagotonine V.S. 10082.
- 14 h. 55. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de vagotonine V.S. 10082.
- 18 h. 45. R.O.C. : arrêt cardiaque de 12". (Voir tracé VIII.)
- 18 h. 55. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone de Witte: chute de pression de 6 cm./Hg.; retour à la normale en 1 minute 20". (Voir tracé IX.)

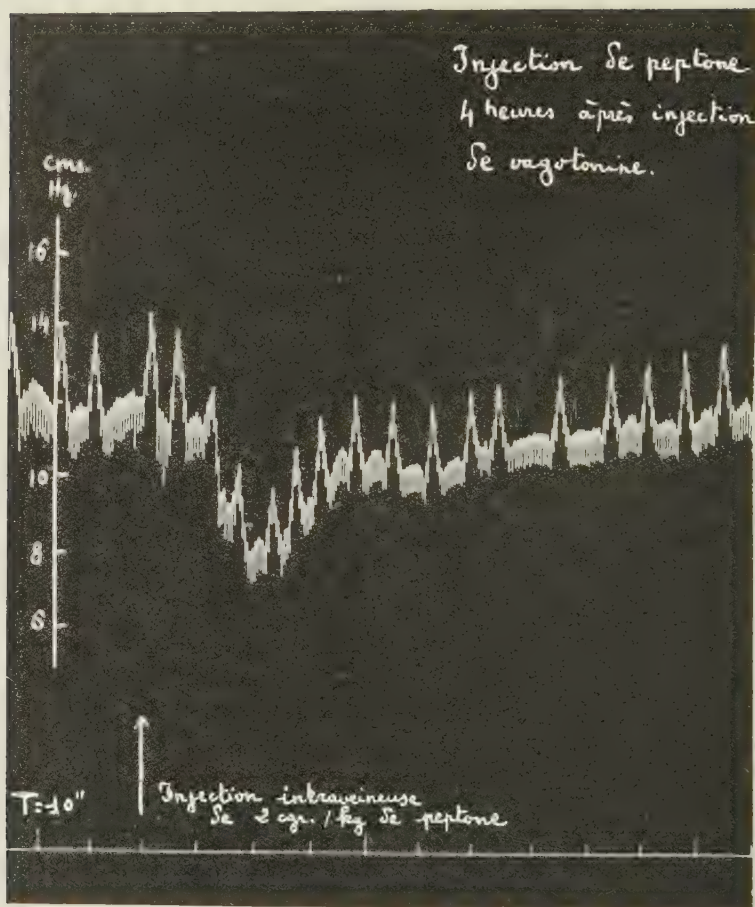


TRACÉ VII

19 mars 1935. — N° 1757. Chien ♂ de 13 kg. 200.
10 h. 15. R.O.C.: 17/10 (avant injection de
vagotonine).

TRACÉ VIII

Même animal. 18 h. 45. R.O.C.: (3 h. 50 après
injection de 21 mgr./kg. de vagotonine V.S.
100 ♂ 2): arrêt cardiaque de 12". — Augmen-
tation considérable de l'effet cardiomoteur
de la compression des globes oculaires.



TRACÉ IX

Même animal qu'aux tracés VII et VIII.

Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone (4 heures après injection de 21 mgr./kg. de vagotonine V.S. 100 ♂ 2); choc très net. Les tracés VII et VIII montrent l'augmentation du R.O.C. chez le même animal à la suite d'administration de vagotonine.

Exemple VIII

3 octobre 1934. — N° 1638.

Chien ♂ de 7,300 kg.

11 h. 20. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

14 h. 15. R.O.C., peu marqué: 31/11.

15 h. 25. Injection intraveineuse de 1/10 mgr./kg. de vagotonine V.S. 6982.

15 h. 35. Injection intraveineuse de 1/20 mgr./kg. de vagotonine V.S. 6982.

15 h. 45. Injection intraveineuse de 1/10 mgr./kg. de vagotonine V.S. 6982.

15 h. 55. Injection intraveineuse de 1/5 mgr./kg. de vagotonine V.S. 6982.

16 h. 5. Injection intraveineuse de 2/5 mgr./kg. de vagotonine V.S. 6982.

16 h. 15. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagotonine V.S. 6982.

16 h. 25. Injection intraveineuse de 2 mgr./kg. de vagotonine V.S. 6982.

17 h. Injection intraveineuse de 4 mgr./kg. de vagotonine V.S. 6982.

17 h. 15. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagotonine V.S. 6982.

L'animal a reçu au total 18 mgr./kg. de vagotonine.

17 h. 25. R.O.C.: très marqué; arrêt cardiaque de 13".

17 h. 50. Injection intraveineuse de 2 mgr./kg. de peptone de Witte: chute de pression de 3 cm./Hg. environ; retour à la normale en 25".

Exemple IX

16 octobre 1934. — N° 1640.

Chien ♂ de 8,800 kg.

- 8 h. 30. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne droite au
kymographe de Ludwig.
- 9 h. 20. R.O.C.: 16/8.
- 10 h. 30. Instillation intra-rectale de 1 cgr./kg. de vagoto-
nine V.S. 9582, en solution dans 10 cc. d'eau
distillée.
- 17 h. 30. R.O.C.: arrêt cardiaque de 30".
- 18 h. 10. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone
de Witte: chute de pression de 4 cm./Hg. envi-
ron; retour à la normale en 2'.

Exemple X

22 octobre 1934. — N° 1652.

Chien ♂ de 8,300 kg.

- 14 h. 20. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne droite au
kymographe de Ludwig.
- 15 h. R.O.C.: 23/14.
- 15 h. 30. 20 cgr. de vagotonine V.S. 9582 en un supposi-
toire.
- 17 h. 55. R.O.C.: arrêt cardiaque de 7".
- 18 h. 15. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone
de Witte: chute de pression de 2 cm./Hg. envi-
ron; retour à la normale en 15".

Exemple XI

18 mars 1935. — N° 1756.

Chien ♂ de 8,500 kg.

- 14 h. 25. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.
- 15 h. 25. R.O.C.: 26/17.
- 15 h. 50. Injection intraveineuse de 10 cgr./kg. de vagotonine V.S. 100δ2.
- 16 h. 35. R.O.C.: 27/9.
- 18 h. 50. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone de Witte: chute de pression de 3.6 cm./Hg.; retour à la normale en 1'10".

Exemple XII

22 mars 1935. — N° 1760.

Chien ♂ de 6,500 kg.

- 14 h. 35. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.
- 15 h. 15. R.O.C.: 24/17.
- 16 h. 25. Injection dans une veine mésaraïque de 5 mgr./kg. de vagotonine V.S. 95δ2.
- 17 h. 30. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V.S. 95δ2.
- 17 h. 40. R.O.C.: 24/10.
- 17 h. 55. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone de Witte: chute de pression de 4 cm./Hg. env.; retour à la normale en plus de 2'.

Il résulte des observations que nous venons de rapporter que l'administration préalable de vagotonine D est suivie d'une augmentation nette des effets hypotenseurs de l'injection intraveineuse de la même quantité de peptone qui chez les animaux témoins, n'ayant pas reçu de vagotonine au préalable, ne déclenchait pas de choc ou seulement des chocs de faible intensité et de faible durée.

Toutefois, soulignons que cette augmentation de l'effet hypotenseur de la peptone ne se manifeste bien nettement que lorsque l'injection de peptone est effectuée assez longtemps après injection de vagotonine (au moins 45'). Notons qu'avec la vagotonine D (contenant des impuretés et de l'insuline) il faut attendre un temps plus long qu'avec la vagotonine parfaitement purifiée: nous verrons, en effet, que l'insuline exempte de vagotonine loin de sensibiliser au choc peptonique crée plutôt des conditions défavorables (tant physico-chimiques que physiologiques). C'est pourquoi lorsqu'on emploie des extraits vagotonisants contenant de l'insuline il est nécessaire d'attendre un certain temps pour que disparaissent les effets, assez peu durables, de l'insuline.

CHAPITRE IV

EXPÉRIENCES EFFECTUÉES AVEC LA VAGOTONINE PURIFIÉE EXEMPTÉ D'IMPURETÉS ET D'INSULINE

Dans une autre série expérimentale nous avons utilisé non plus un extrait pancréatique vagotonisant mais la vagotonine purifiée elle-même, par conséquent exempte d'insuline et des autres impuretés banales (substances de ballast des auteurs américains).

Avant d'exposer les résultats expérimentaux ainsi obtenus avec la vagotonine purifiée, il nous paraît important de résumer brièvement la méthode de purification mise au point par D. SANTENOISE et E. STANKOFF (1) qui permet d'obtenir une vagotonine sans insuline à purification très poussée qui se montre active chez le lapin à la dose de 1/150 mg. par kilogramme du poids de l'animal et à caractéristiques physiques et chimiques définies et constantes.

PRÉPARATION DE VAGOTONINE PARFAITEMENT PURIFIÉE

« Dans cette préparation écrivent SANTENOISE et STANKOFF, nous avons appliqué la propriété signalée

(1) *Ac. Sc.*

par NITZESCU et SECAREANU (1) qu'à l'insuline de former avec le ferrocyanure de potassium un complexe insoluble. D'après les travaux de NITZESCU et SECAREANU la formation de ce complexe éliminerait quantitativement l'insuline de ses solutions.

« Aussi avons nous cherché à préciser les conditions qui permettent par ce procédé d'éliminer intégralement l'insuline présente dans les extraits vagotonisant (vagotonines du commerce et utilisées en clinique). Nous avons pu ainsi aboutir à un procédé nous permettant d'obtenir une vagotonine rigoureusement exempte d'insuline.

« On dissout la vagotonine D dans l'eau distillée à raison de 1 gr. de cet extrait vagotonisant pour 6 à 7 cc. d'eau.

« Le pH est ajusté à 2.75 (mesure électro-métrique) par l'acide chlorhydrique dilué et on précipite la vagotonine par 25 % en volume de chlorure de lithium à 50 % (d : 1.2) refroidi à 5° C environ.

« Le culot obtenu après centrifugation à grande vitesse (6.000 tours-minutes) est redissout dans l'eau comme ci-dessus à pH 2.8 (électrométrie).

« On reprécipite la vagotonine par le chlorure de lithium dans les mêmes conditions qu'à la première précipitation, et après centrifugation, on redissout le culot dans l'eau à pH : 2.9 (électrométrie).

« On refait une nouvelle précipitation par le chlorure de lithium, toujours dans les mêmes conditions, suivie d'une redissolution du culot dans l'eau à pH 2.9 (électrométrie).

(1) NITZESCU et SECAREANU. . . *Soc. chimie biol.*, 1935. T. XVII, p. 118.

« Après une dernière précipitation par le chlorure de lithium identique aux précédentes, on redissout le culot dans le minimum d'eau possible et on ajuste le p_H à 6.0 par LiOH normal.

« On verse ensuite la solution ainsi ajustée dans une quantité telle d'alcool absolue refroidi à 10°C que le titre final en alcool soit environ de 95 %. Puis on ajoute un volume d'éther refroidi à -10°C égal à 31 % du volume d'alcool employé. On agite et on centrifuge à grande vitesse et les culots sont séchés dans le vide en présence de P^2O^5 .

« La vagotonine ainsi préalablement purifiée est dissoute dans une solution de ferrocyanure de potassium à 2 %, préparée extemporanément en opérant de préférence à une température allant de 10 à 15°C . Après 10 minutes de repos on ajuste le p_H de la solution à 3.2 (électrométrique) par addition de HCl 2N.

« On ajoute alors à nouveau à la solution ajustée une quantité de réactif au ferrocyanure de K égale à celle employée pour la dissolution de la vagotonine.

« On procède à la correction du p_H qu'il faut ramener à 3.2 par addition de HCl.

« On laisse de nouveau reposer pendant 10 minutes et on fait une nouvelle addition de ferrocyanure de K suivie de la correction du p_H qui doit toujours rester à 3.2 (électrométrique) et on répète encore une fois le temps de repos, l'addition de réactif et la correction du p_H .

« Le volume final de la solution de ferrocyanure de K employé dans les quatre phases de cette précipitation doit être de 28 cc. pour 1 gramme de vagotonine traitée.

« La solution finalement obtenue (dans laquelle on a vu l'apparition d'une floculation) est laissée en repos pendant 2 heures à 0°C. On centrifuge à grande vitesse (6.000 tours), et le p_H du liquide décanté est ajusté à 2.5 (électrométrie) par addition de HCl.

« REMARQUE : (dans les quatre précipitations au LiCl qui vont suivre, il est indispensable de centrifuger le liquide avant l'addition de LiCl afin d'éliminer le léger insoluble qui peut se produire).

« 1° On centrifuge. On ajoute à la solution ajustée et refroidie à 0°C la moitié de son volume d'une solution de LiCl à 50 % (d : 1.2) refroidie à la même température.

« Après 10 minutes on centrifuge à grande vitesse et on redissout le culot dans l'eau. Il faut que la quantité de substance redissoute dans 6 cc. d'eau corresponde à 1 gr. de vagotonine préalablement purifiée.

« Le p_H de cette solution est ajusté à 2.7 par addition de LiOHN.

« 2° On centrifuge à grande vitesse et on précipite de nouveau la vagotonine par addition de 1/2 volume de solution de LiCl à 50 %. On centrifuge, on redissout le culot comme ci-dessus, mais en mettant 4 cc. d'eau au lieu de 6 cc. pour la quantité de substance correspondant à 1 gr. de la vagotonine préalablement purifiée.

« 3° On centrifuge. On reprécipite la vagotonine de cette solution par addition de 1/2 volume de solution de LiCl à 50 % et à p_H 2.7. On centrifuge et on redissout dans les mêmes conditions qu'au dernier stade.

« 4° On précipite une dernière fois la vagotonine de cette solution par addition de 1/2 volume de LiCl à

pH 2.7. Après centrifugation, le culot est redissout dans l'eau distillée et soumis à la dialyse sur eau distillée pendant 4 heures, le pH étant maintenu entre 4.0 et 4.2 par addition de HCl dilué.

« Après dialyse on ajuste cette solution à pH 6.0 en ajoutant goutte-à-goutte de la lithine normale.

« On verse cette solution dans une quantité d'alcool absolu refroidi à $-10^{\circ}C$ telle que le titre final en alcool soit de 95°

« On ajoute un volume d'éther refroidi à $-10^{\circ}C$ égal à 30 % du volume d'alcool. Après 5 minutes on centrifuge dans des godets refroidis. Les culots obtenus sont séchés dans le vide à P^2O^5 .

« Après pulvérisation des culots ainsi séchés, on obtient une vagotonine se présentant sous forme de poudre blanche exempte d'insuline, quatre fois plus active que la vagotonine primitive ».

ACTION DE LA VAGOTONINE PURIFIÉE SUR LA SENSIBILITÉ DES ANIMAUX AU CHOC PEPTONIQUE

Nous avons étudié l'action de la vagotonine ainsi purifiée et débarrassée de l'insuline et des restes d'impuretés sur la sensibilité des animaux au choc peptonique.

Dès maintenant nous pouvons dire que les résultats obtenus sont très homogènes et traduisent régulièrement une augmentation souvent considérable de la sensibilité des animaux au choc peptonique, comme on peut se rendre compte par l'examen du tableau suivant.

N ^{os}	Dates	Animaux	Substances	Dos
1571	5- 5-34	♂ 8 kg.	V.S. 69δ2N7	5 mgr
1575	7- 5-34	♂ 20 kg.	V.S. 69δ2N7	5 mgr
1576	7- 5-34	♂ 18 kg. 500	V.S. 69δ2N7	5 mgr
1581	11- 5-34	♂ 18 kg.	V.S. 69δ2N6	5 mgr
1582	12- 5-34	♂ 16 kg. 400	V.S. 69δ2N6	1 cgr
1591	8- 6-34	♂ 19 kg.	V.S. 69δ2N	2 mgr
1701	4- 1-35	♂ 16 kg. 700	S. 89	5 mgr
1685	7-12-34	Lapin 2 kg. 300	S. 84 B.(I.V.)	2 cgr
1758	21- 3-35	♂ 10 kg. 300	V.F.1	1 mgr
1759	22- 3-35	♂ 14 kg. 100	V.F.1	5 mgr
1851	8- 8-35	♂ 25 kg. 400	V.F.2	5 mgr
1577	8- 5-34	♂ 6 kg. 700	V.S. 69δ2N7	1 mgr
1578	8- 5-34	♂ 7 kg. 700	V.S. 69δ2N7	5 mgr
1723	30- 1-35	♂ 10 kg.	S. 90	5 mgr
1765	9- 4-35	♂ 10 kg.	V.F.1 V.S. 95δ2	5 mgr 5 mgr
1768	11- 4-35	♀ 13 kg. 700	V.F.1	1 mgr
1781	17- 4-35	♂ 10 kg. 800	V.F.1	5 mgr

(1) Pneumogastriques coupés.

(2) Pneumogastriques coupés.

(3) Anesthésie au pernocton; pneumogastriques coupés.

Temps après	Pression avant injection de 2 cgr./kg. de peptone	Pression au moment du maximum de chute	Retour à la normale en
2 h.	15.6-15.2	4.4- 4	3'
8 h. 15'	12.4-11.8	4.6- 3.4	4'
8 h.	13.4-12.8	11 -10.6	+ de 5'
7 h. 30'	15.4-15	9.6- 9.4	3' 30"
7 h. 30'	16.2-16	7.2- 7	5'
6 h. 20'	16 -14	11.2-10.4	9'
6 h. 20'	11.2-10.6	6 - 5.8	2'
30'	17 -16	9 - 8	2' 20"
2 h. 30'	15.6-13.6	7 - 6	3' environ
7 h.	16 -15	9.6- 8.4	4'
2 h. 45'	18.6-17.2	4 - 3	+ de 15'
2 h. 40'	16.2-15.8	7.6- 7.2	5' (1)
2 h. 40'	15.2-14.6	3.6- 3	+ de 15' (2)
4 h.	13 -10	8.4- 6	3' (3)
30'	14.6-14.2	choc mortel (4)	
2 h. 45'	20 -19	6.8- 6	10' (5)
1 h. 20'	15.6-15.2	10 - 9.6	5' (6)

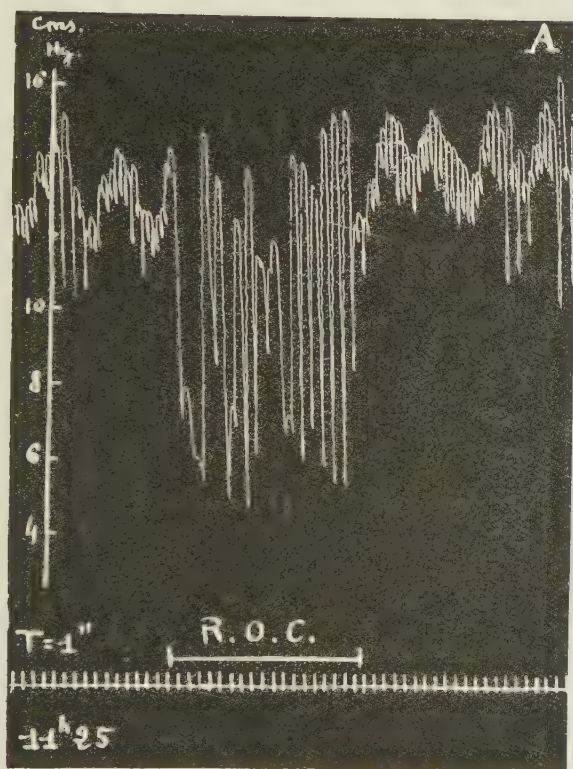
- 5) Anesthésie au pernocton; pneumogastriques et Héring coupés.
 6) Héring et pneumogastriques gauches coupés.
 7) Héring et pneumogastriques coupés.

Exemple XIII

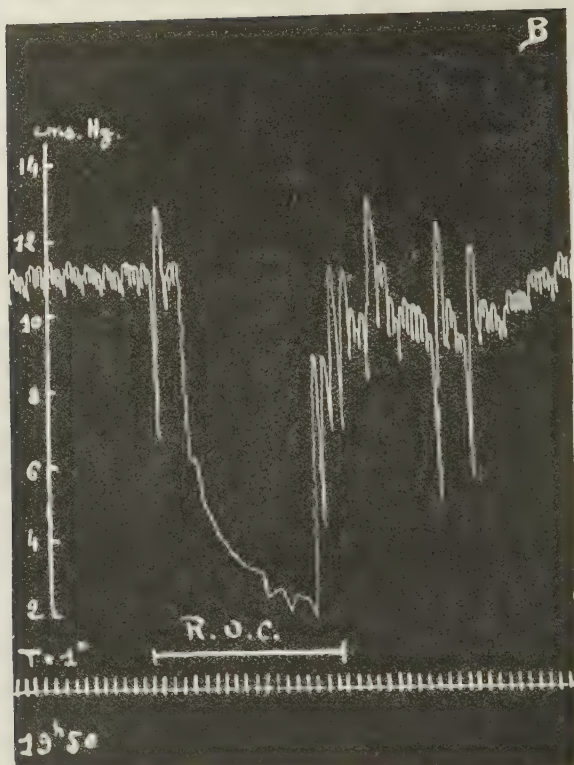
7 mai 1934. — N° 1575.

Chien ♂ de 20 kg.

- 10 h. 30. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne au moyen
d'un kymographe de Ludwig.
Canule fémorale pour prises de sang.
- 11 h. 25. Prise de sang: pH : 7,39.
Réserve alcaline: 46,8.
R.O.C.: 18/8. (Voir tracé X.)
- 11 h. 45. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vago-
tonine V.S. 6982-N7.
- 13 h. 40. Prise de sang: pH : 7,57. Réserve alcaline: 36,4.
- 15 h. 40. Prise de sang: pH : 7,55. Réserve alcaline: 39,5.
- 17 h. 40. Prise de sang: pH : 7,54. Réserve alcaline: 40.
- 19 h. 20. Prise de sang: pH : 7,55. Réserve alcaline: 38.
- 19 h. 50. R.O.C.: arrêt cardiaque de 13". (Voir tracé XI.)
- 20 h. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone
de Witte; chute de pression de 8 cm./Hg.; re-
tour à la normale en 4'. (Voir tracé XII.)

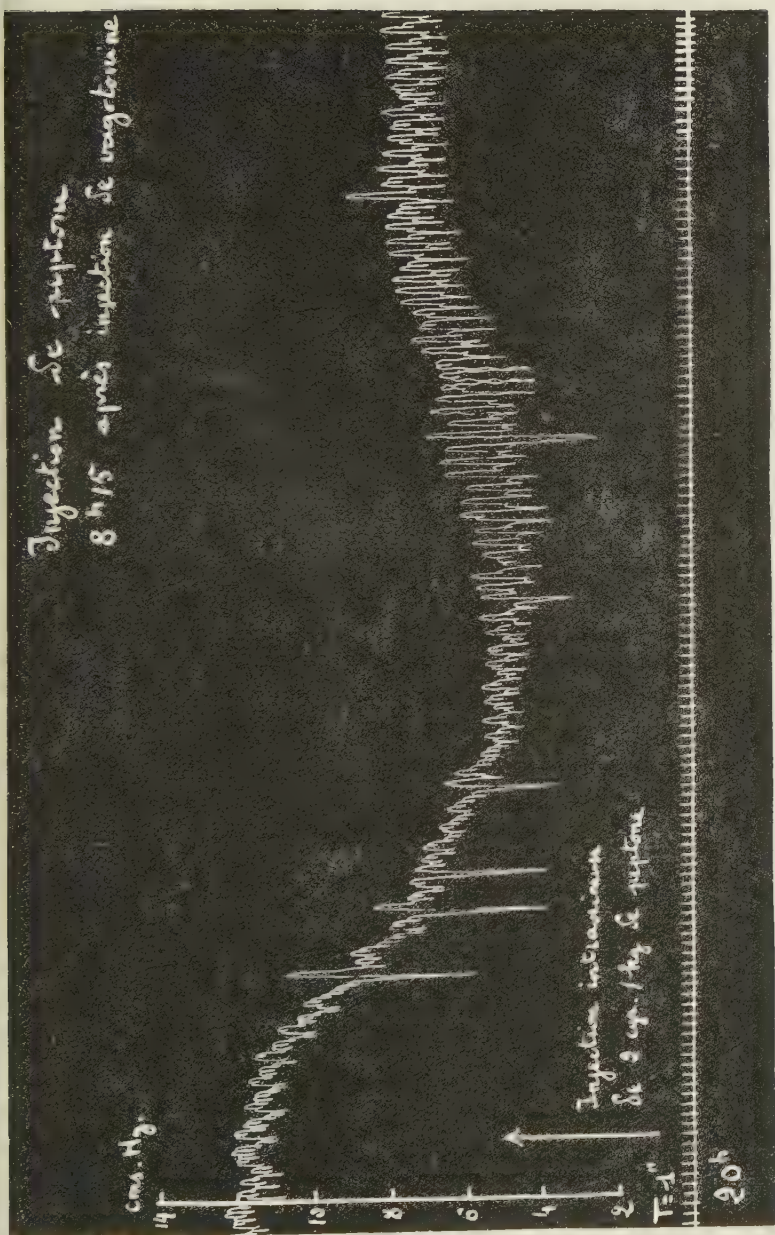


TRACÉ X
7 mai 1934. — N° 1575. Chien ♂ de 20 kgs.
11 h. 25. R.O.C. avant l'injection de vagotonine.



TRACÉ XI

Même animal. 19 h. 50. R.O.C. 8 h. 5' après injection de 5 mgr./kg. de vagotonine V. S. 69 ♂ 2N7. (Augmentation considérable de l'effet cardiomodérateur de la compression des globes oculaires).



TRACÉ XII

Même animal qu'aux tracés X et XI.

20 heures. — Injection intraveineuse de 2 mgr./kg. de peptone (8 h. 15'

après injection de 5 mgr./kg. de vagotonine V.S. 69 ♂ 2-N7). Choc intense.

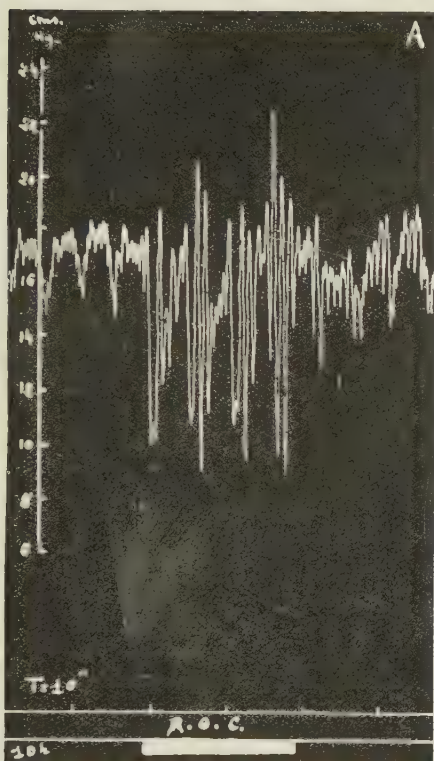
Les tracés X et XI montrent l'augmentation du R.O.C. chez le même animal à la suite de l'administration de vagotonine.

Exemple XIV

4 janvier 1935. — N° 1701.

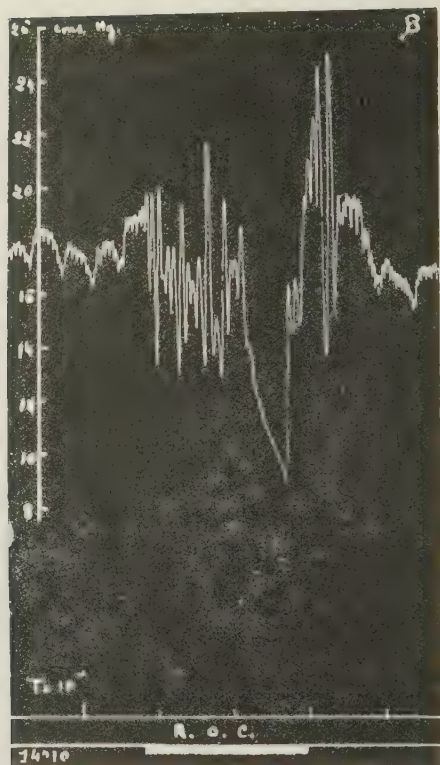
Chien ♂ de 16,700 kg.

- 9 h. 5. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne au moyen
d'un kymographe de Ludwig.
Canule fémorale pour prises de sang.
- 10 h. Prise de sang: pH : 7,47. Réserve alcaline: 54,71.
R.O.C.: 24/10. (Voir tracé XIII.)
- 10 h. 10. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagoto-
nine S. 89.
- 11 h. 30. Prise de sang: pH : 7,61. Réserve alcaline: 48,98.
- 14 h. 10. Prise de sang: réserve alcaline: 46,22.
R.O.C.: 27/7. (Voir tracé XIV.)
- 16 h. Prise de sang: réserve alcaline: 45,10.
- 16 h. 30. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone:
chute de pression de 8 cm./Hg.; retour à la
normale en 2'20". (Voir tracé XV.)



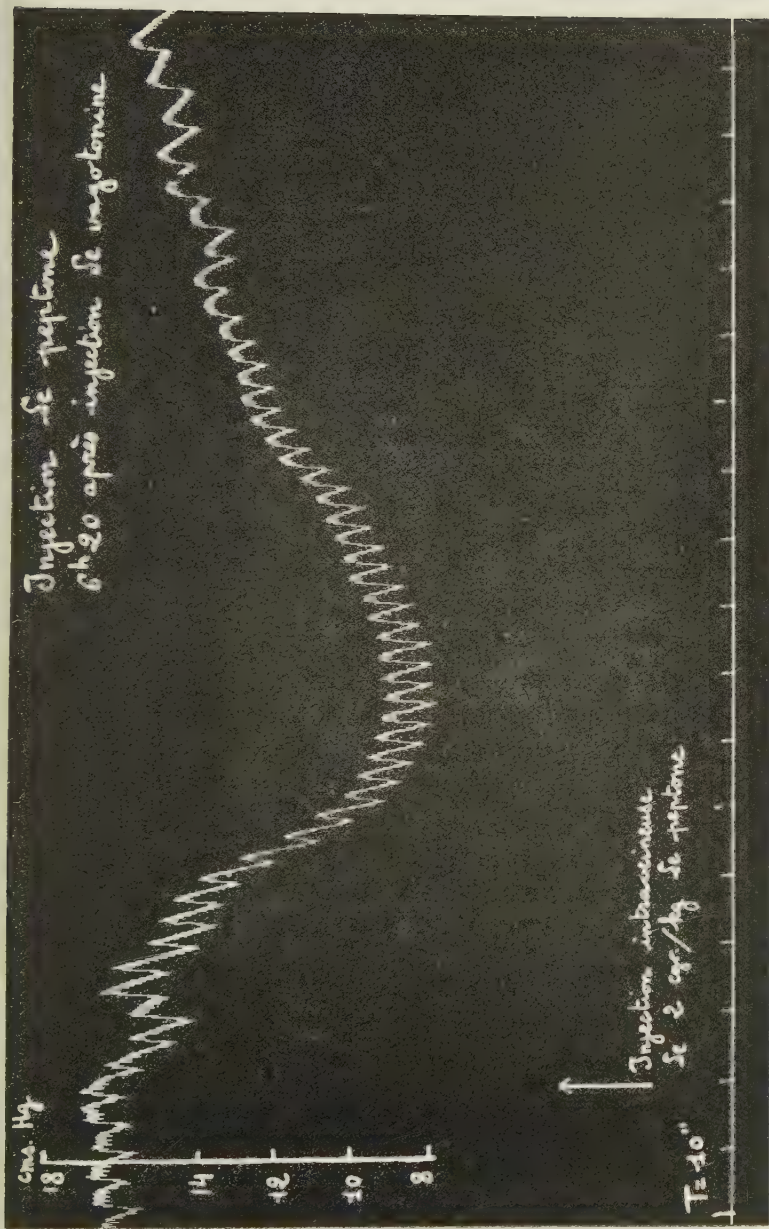
TRACÉ XIII

4 janvier 193g. — N° 1701. Chien ♂ de 16 kg. 700
10 heures. R.O.C. avant injection de vagotonine.



TRACÉ XIV

Même animal. 14 h. 10. R.O.C. 4 heures après
injection de 5 mgr./kg. de vagotonine S.89.
(Augmentation très nette de l'effet cardiomo-
dérateur de la compression des globes oculaires).



TRACÉ XV

Même animal qu'aux tracés XIII et XIV.

16 h. 30. --- Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone (6 h. 20' après injection intraveineuse de vagotonine S. 89): choc très intense.

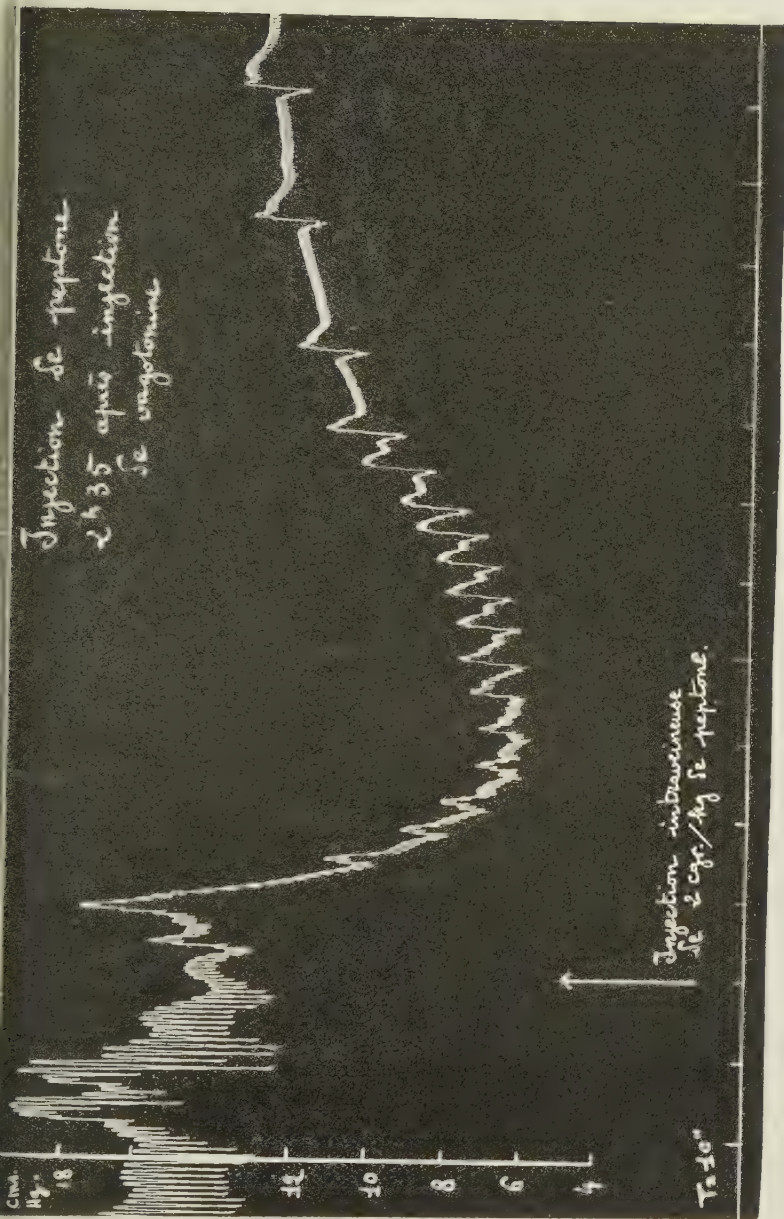
Les tracés XIII et XIV montrent l'augmentation du R.O.C. chez le même animal à la suite de l'administration de vagotonine.

Exemple XV

21 mars 1935. — N° 1758.

Chien ♂ de 10,300 kg.

- 14 h. 25. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne au moyen
d'un kymographe de Ludwig.
Canule fémorale pour prises de sang.
- 15 h. 15. Prise de sang: pH : 7,27. Réserve alcaline: 60,5.
R.O.C.: 17/13.
- 15 h. 25. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagoto-
nine V.F.I.
- 15 h. 40. Prise de sang: pH : 7,28. Réserve alcaline: 60,33.
- 15 h. 55. Prise de sang: pH : 7,30. Réserve alcaline: 60,59.
- 16 h. 25. Prise de sang: pH : 7,36. Réserve alcaline: 59,36.
- 17 h. 25. Prise de sang: pH : 7,37. Réserve alcaline: 57,51.
- 17 h. 45. R.O.C.: 14/7.
- 18 h. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone
de Witte: chute de pression: 8,6 cm./Hg.; re-
tour à la normale : 3' environ. (Voir tracé XVI.)



TRACÉ XVI

21 mars 1935. — N° 1758.

Chien ♂ de 10 kg. 300.

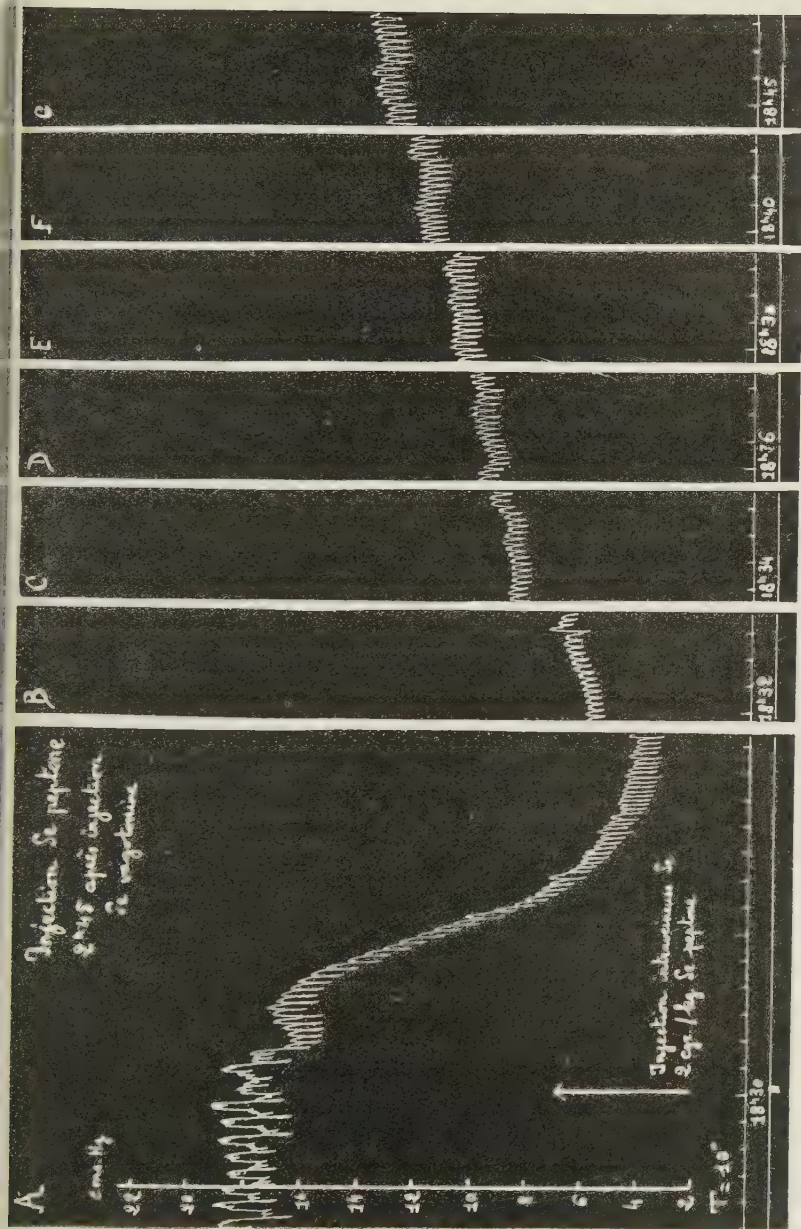
18 heures. — Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone (2 h. 35' après injection de 2 mgr./kg. de vagotonine V.F. I) : choc très intense.

Exemple XVI

8 octobre 1935. — N° 1851.

Chien ♂ de 25 kg.

- 15 h. 5. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne au moyen
d'un kymographe de Ludwig.
Canule fémorale pour prises de sang.
- 15 h. 45. Prise de sang: pH : 7,36. Réserve alcaline: 53,6.
Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagoto-
nine V.F.2.
- 16 h. 45. Prise de sang: pH : 7,39. Réserve alcaline: 39,17.
- 17 h. 45. Prise de sang: pH : 7,53. Réserve alcaline: 36,22.
- 18 h. 20. R.O.C.: arrêt cardiaque de 25".
- 18 h. 30. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone
de Witte: chute de pression de 14,6 cm./Hg.;
retour à la normale en plus de 15'. (Voir tracé
XVII.)



TRACÉ XVII

8 octobre 1935. — N° 1851.

Chien δ de 24 kg. 400.

Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone : chute de pression de 14.6 cm. Hg. ; après 15' la pression n'est pas revenue à son niveau antérieur.

Exemple XVII

17 mai 1935. — N° 1781.

Chien ♂ de 10,800 kg.

14 h. 40. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au moyen
d'un kymographe de Ludwig.

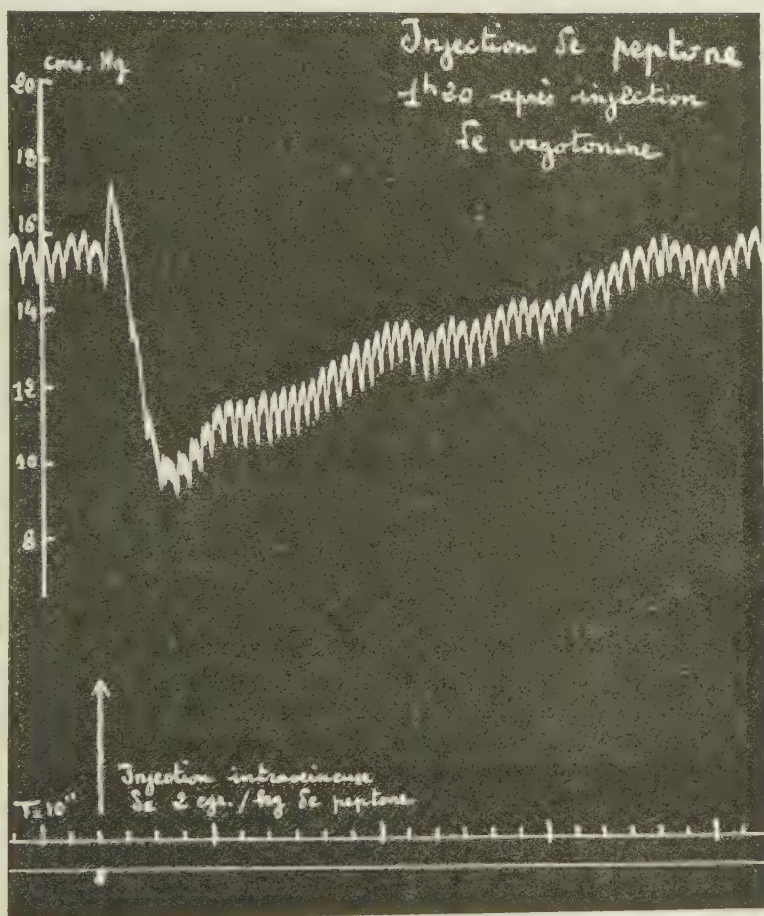
15 h. 15. R.O.C.: 20/10.

16 h. 5. Section des nerfs pneumogastriques au cou.

16 h. 50/17 h. 5. Section bilatérale des nerfs de Héring.

18 h. 30. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagoto-
nine V.F.1.

19 h. 50. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone
de Witte: chute de pression de 6 cm./Hg. env.;
retour à la normale en 5'. (Voir tracé XVIII.)



TRACÉ XVIII

17 mai 1935. — N° 1781.

Chien ♂ de 10 kg. 800, rendu vagotonique par injection
préalable de vagotonine.

Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone (1 heure 20' après
l'injection de vagotonine): chute de pression très marquée.

Exemple XVIII

7 décembre 1934. — N° 1685.

Lapin ♂ de 2,300 kg.

Sans anesthésie.

17 h. 25. Injection intraveineuse (veine fémorale) de 2 cgr./kg. de vagotonine S. 84B.

17 h. 55. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone de Witte: chute de pression de 5 cm./Hg.; retour à la normale en 2'. (Voir tracé XIX.)

Injection S. peptone
30 minutes après injection
S. vagotonine

cm.
Hg.

11
10
9
8
7
6
5
4

Injection intraveineuse
S. 2 cgr./kg. S. peptone

T: 10°

TRACÉ XIX

7 décembre 1934. — N° 1685.

Lapin ♂ de 2 kg. 300; sans anesthésie.

17 h. 55. — Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone (30' après injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de vagotonine S. 84 B): choc intense et durable; la pression ne revient que très lentement à son niveau antérieur.

Exemple XIX

7 mai 1934. — N° 1576.

Chien ♂ de 18,500 kg.

- 10 h. 45. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne au moyen
d'un kymographe de Ludwig.
Canule fémorale pour prises de sang.
- 11 h. 35. Prise de sang: pH : 7,40. Réserve alcaline: 44,8.
R.O.C.: 18/12.
- 11 h. 50. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagoto-
nine V.S. 6982-N7.
- 13 h. 45. Prise de sang: pH : 7,49. Réserve alcaline: 41,8.
- 15 h. 45. Prise de sang: pH : 7,54. Réserve alcaline: 41,4.
- 17 h. 45. Prise de sang: pH : 7,52. Réserve alcaline: 34,3.
- 19 h. 20. Prise de sang: pH : 7,50. Réserve alcaline: 39.
- 19 h. 50. R.O.C.: 32/10.
- 20 h. 10. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone
de Witte: chute de pression de 3 cm./Hg. env.;
retour à la normale en plus de 5'.

Exemple XX

11 mai 1934. — N° 1581.

Chien ♂ de 18 kg.

- 11 h. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne au kymo-
graphe de Ludwig.
- 11 h. 45. R.O.C.: 25/16.
- 12 h. 15. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagoto-
nine V.S. 6982-N6.
- 19 h. 15. R.O.C.: 30/13.
- 19 h. 50. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone
de Witte: chute de la pression de 5 cm./Hg.
environ; retour à la normale en 3'30".

Exemple XXI

12 mai 1934. — N° 1582.

Chien ♂ de 16,400 kg.

- 9 h. 45. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne au moyen
d'un kymographe de Ludwig.
Canule fémorale pour prises de sang.
- 10 h. 40. Prise de sang: pH : 7,42. Réserve alcaline: 44,3.
R.O.C.: arrêt cardiaque de 16".
- 10 h. 55. Injection intraveineuse de 1 cgr./kg. de vagoto-
nine V.S. 6982-N6.
- 13 h. 55. Prise de sang: pH : 7,49. Réserve alcaline: 44,2.
- 17 h. Prise de sang: pH : 7,49. Réserve alcaline: 44,6.
- 17 h. 20. R.O.C.: arrêt cardiaque de 13".
- 18 h. 35. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone
de Witte: chute de la pression de 9 cm./Hg. env.;
retour à la normale en 5'.

Exemple XXII

8 juin 1934. — N° 1591.

Chien ♂ de 19 kg.

- 11 h. 30. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne au moyen
d'un kymographe de Ludwig.
Canule fémorale pour prises de sang.
- 12 h. 15. Prise de sang: pH : 7,36. Réserve alcaline: 51,7.
R.O.C.: 23/10.
- 12 h. 30. Injection intraveineuse de 2 mgr./kg. de vagoto-
nine V.S. 6982-N.
- 14 h. 30. Prise de sang: pH : 7,47. Réserve alcaline: 49,4.
- 14 h. 45. R.O.C.: 18/8.
- 15 h. 30. Prise de sang: pH : 7,5. Réserve alcaline: 49,4.

- 16 h. 30. Prise de sang: pH : 7,58. Réserve alcaline: 46,1.
18 h. 30. Prise de sang: pH : 7,43. Réserve alcaline: 49,1.
20 h. 20. Prise de sang: pH : 7,31. Réserve alcaline: 50,4.
20 h. 40. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone
de Witte: chute de pression de 4,8 cm./Hg.,
retour à la normale en 9'.

Exemple XXIII

22 mars 1935. — N° 1759.

Chien ♂ de 14,100 kg.

- 9 h. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne au moyen
d'un kymographe de Ludwig.
Canule fémorale pour prises de sang.
9 h. 45. Prise de sang: pH : 7,27. Réserve alcaline: 54,85.
9 h. 55. R.O.C.: 26/9.
10 h. 5. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagoto-
nine V.F.I.
11 h. 5. Prise de sang: pH : 7,36. Réserve alcaline: 47,98.
12 h. 5. Prise de sang: pH : 7,33. Réserve alcaline: 50,87.
14 h. Prise de sang: pH : 7,46. Réserve alcaline: 47,52.
14 h. 45. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de vagoto-
nine V.F.I.
16 h. 45. Prise de sang: pH : 7,42. Réserve alcaline: 46,20.
R.O.C.: 36/4.
17 h. 55. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone
de Witte: chute de pression de 6,4 cm./Hg.;
retour à la normale en 4'.

Exemple XXIV

5 mai 1934. — N° 1571.

Chien ♂ de 8 kg.

- 11 h. 30. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne au kymo-
graphe de Ludwig.

- 12 h. 30. Section des nerfs pneumogastriques au cou.
17 h. 10. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V.S. 6982N-7.
20 h. Injections intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone de Witte: chute de pression de 10 cm./Hg. environ; retour à la normale en 3'.

Exemple XXV

8 mai 1934. — N° 1577.

Chien ♀ de 8,700 kg.

- 11 h. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.
18 h. 35. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagotonine V.S. 6982N-7.
21 h. 20. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone de Witte: chute de pression de 8 cm./Hg. environ; retour à la normale en 5'.

Exemple XXVI

8 mai 1934. — N° 1578.

Chien ♂ de 7,700 kg.

- 11 h. 10. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.
18 h. 20. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V.S. 6982N7.
21 h. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone de Witte: chute de pression de 12 cm./Hg. environ; retour à la normale en plus de 15'.

Exemple XXVII

30 janvier 1935. — N° 1723.

Chien ♂ de 10 kg.

- 12 h. Anesthésie au pernocton (4 dépôts sous-cutanés, 2 dépôts intramusculaires).
Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.
- 14 h. 43. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine S. 90.
- 18 h. 25. Section des nerfs pneumogastriques au cou.
- 18 h. 50. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone de Witte: chute de pression de 4,6 cm./Hg.; retour à la normale en 3'.

Exemple XXVIII

9 avril 1935. — N° 1765.

Chien ♂ de 10 kg.

- 14 h. 35. Anesthésie au pernocton.
Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.
- 16 h. 30. R.O.C.: 18/10.
- 16 h. 40. Section du nerf de Héring droit.
- 16 h. 45. Section du nerf pneumogastrique gauche au cou.
- 17 h. 40. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V.F.1.
- 19 h. 15. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V.S. 9582.
- 19 h. R.O.C.: arrêt cardiaque de 7".
- 19 h. 55. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone de Witte: chute de pression de 12 cm./Hg. Mort de l'animal après l'injection.

Exemple XXIX

11 avril 1935. — N° 1768.

Chien ♀ de 13,700 kg.

- 14 h. 25. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne gauche au
kymographe de Ludwig.
- 14 h. 50. R.O.C.: 23/11.
- 15 h. 25. Section du nerf pneumogastrique gauche au cou
et du nerf de Héring gauche.
- 16 h. 40. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. de vagoto-
nine V.F.I.
- 17 h. 25. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagoto-
nine V.F.I.
- 18 h. 10. Section du nerf pneumogastrique droit au cou.
- 18 h. 25. Injection intraveineuse de 2 mgr./kg. de peptone
de Witte: chute de pression de 13,2 cm./Hg.;
retour à la normale en 10'.

*
**

Il résulte des constatations expérimentales que nous venons de rapporter que l'administration de vagotonine augmente souvent d'une manière considérable la sensibilité des animaux au choc peptonique.

La même dose de peptone, qui chez les animaux témoins n'ayant pas reçu au préalable de vagotonine, et présentant un R.O.C. peu marqué, ne provoque qu'une réaction hypotensive minime et à peine appréciable, provoque chez les animaux rendus vagotoniques par administration de vagotonine, un choc intense et quelquefois même mortel.

Cette sensibilité des animaux au choc peptonique n'apparaît pas immédiatement après administration de vagotonine. Elle ne se manifeste généralement qu'un moment après injection intraveineuse d'hormone pancréatique. Elle semble coïncider avec des modifications physico-chimiques importantes du milieu humoral, qu'entraîne l'administration de vagotonine, modifications encore à l'étude pour certains points.

CHAPITRE V

INFLUENCE DE L'ADMINISTRATION D'INSULINE SUR LA SENSIBILITÉ AU CHOC PEPTONIQUE

Dès la découverte de l'insuline et la mise à la disposition de la clinique et des laboratoires d'extraits pancréatiques insuliniens (malheureusement encore imparfaitement purifiés à cette époque) L. GARRELON et D. SANTENOISE avaient signalé que l'administration préalable d'extraits pancréatiques insuliniens augmentait considérablement la sensibilité des animaux au choc peptonique.

Ces auteurs écrivirent, en effet, (1) qu' « avec certaines insulines, on obtient rapidement un réflexe oculo-cardiaque fortement marqué. Si à ce moment, on injecte une dose moyenne ou même faible de peptone, on provoque un choc intense, d'autant plus brusque et intense que la quantité d'insuline a été plus grande et que l'excitabilité du vague a été plus augmentée.

(1) GARRELON (L.) et SANTENOISE (D.). — Action de l'insuline sur l'excitabilité du pneumogastrique. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, t. XC, p. 470.

SANTENOISE (D.). — Pneumogastrique et glandes endocrines. Paris, 1927. Le Grand, éditeur.

« Avec les insulines contenant des traces d'albumine on obtient des chocs marqués disproportionnés avec la quantité de matières protéiques injectées.

« Nous attribuons l'intensité de ces chocs à l'action de l'insuline sur le vague qui sensibilise à la protéotoxie.

« D'ailleurs on obtient des chocs du même ordre en ajoutant à des insulines non choquantes quelques centigrammes de peptone ».

D'autres auteurs, à la suite ont pu confirmer ces constatations et arriver à des conclusions semblables.

Ainsi, Ch. HAJOS (1926) observe que l'insuline augmente la sensibilité à l'anaphylaxie expérimentale de même que dans l'anaphylaxie clinique.

De même Ph. BARRAL, HUC D'ARRAC et J. VAIREL au cours de leurs recherches sur les modifications de l'intensité du choc anaphylactique et du choc peptonique chez le cobaye préalablement insuliniisé arrivent à la conclusion que l'insulinisation préalable favorise et accentue les phénomènes de choc provoqué par l'injection intracardiaque de peptone ou par injection sous-cutanée de l'antigène auquel les animaux ont été sensibilisés.

Toutefois à mesure que la purification de l'insuline fut poussée et surtout par l'emploi de certaines méthodes de purification de l'extrait pancréatique hypoglycémiant, les résultats qui semblaient nets et homogènes avec les premiers extraits pancréatiques insuliniens devenaient de plus en plus irréguliers et discordants. Alors que l'action vagotonisante des

premiers extraits était nette et manifeste, certaines insulines purifiées se montraient totalement dépourvues de cette action.

Or, les recherches de D. SANTENOISE, L. GARRELON et A. LE GRAND avaient montré que le pancréas met en circulation une substance régulatrice de l'excitabilité réflexe et par suite du tonus des centres pneumogastriques (1).

« Dans notre travail sur le pneumogastrique et les
« glandes endocrines, écrit D. SANTENOISE (2),
« nous nous étions demandé si le pancréas exerçait
« cette action sur le pneumogastrique par l'insuline
« ou par une autre hormone? Pour résoudre le pro-
« blème, nous avons institué de nouvelles recherches
« dont une partie ont fait l'objet de la thèse de notre
« collaborateur VERDIER (3).

« En nous adressant à des insulines très purifiées,
« nous avons pu constater que l'insuline proprement
« dite n'est pas vagotonisante. Bien au contraire,
« l'injection de doses assez élevées d'insuline est sou-
« vent suivie d'une diminution du réflexe oculo-car-
« diaque.

(1) On trouvera dans la thèse de Claude NETTRE (Preuves physiologiques du caractère hormonal de la vagotonine, thèse médecine, Nancy, 1934), le détail de la démonstration de la sécrétion endocrine vagotonisante du pancréas ainsi que du rôle hormonal de la vagotonine.

(2) SANTENOISE (D.). — Sécrétion par le pancréas d'une hormone vagotonisante (vagotonine) différente de l'insuline. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. CIV, p. 765.

(3) VERDIER (H.). — Insuline et excitabilité réflexe des centres pneumogastriques. Thèse médecine, Nancy, 1930.

« Nous avons donc pensé, que la substance vago-
« tonisante dont nous avons démontré physiologi-
« quement l'origine pancréatique, est distincte de
« l'insuline et que l'action vagotonisante de certaines
« insulines ne doit pas être attribuée à l'insuline elle-
« même, mais à la présence de ce pouvoir vagotoni-
« sant entraîné au cours de la préparation ».

Cette conclusion a été confirmée par l'extraction du pancréas, la séparation de l'insuline, l'isolement et la purification de la vagotonine, dont l'action importante sur l'activité fonctionnelle végétative a fait l'objet d'un nombre important de travaux et de publications (1).

*
**

La découverte et l'isolement de la vagotonine a permis d'expliquer l'action de certains extraits pancréatiques insuliniens sur la sensibilité au choc peptonique.

En effet, comme il résulte des recherches que nous allons exposer, on ne constate d'augmentation de la sensibilité au choc peptonique que si l'on emploie des insulines vagotonisantes, c'est-à-dire qui contiennent encore de la vagotonine.

Par contre, avec des insulines parfaitement débarrassées de vagotonine, on ne constate jamais une augmentation de la sensibilité au choc peptonique.

(1) FRANCK (C.). — Vagotonine et système organo-végétatif. Thèse médecine, Nancy, 1935.

A) INFLUENCE DE L'INSULINE VAGOTONISANTE
SUR LA SENSIBILITÉ AU CHOC PEPTONIQUE

Voici les résultats que nous avons observés en étudiant l'action des insulines vagotonisantes sur la sensibilité au choc peptonique :

Exemple XXX

5 Juin 1934. - N° 1588.

Chien ♂ de 15 kgr. 700.

14 h. 45. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

15 h. 20. R.O.C., faiblement marqué au départ.

15 h. 35. Injection intraveineuse de 1 mgr./kg. d'insuline P. 10.I.

17 h. 40. R.O.C. nettement augmenté.

18 h. 50. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone de Witte : chute de pression de 2 cm./Hg. environ ; retour à la normale en 1 minute. (Voir tracé XX.)

Cine
Hg.

14

12

10

8

6

4

T=2"



Injection intraveineuse
de 2 cgr./kg. de peptone.

TRACÉ XX

5 mai 1934. — N° 1588.

Chien ♂ de 15 kg. 700.

Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone (3 heures 15' après
injection intraveineuse de 1 mgr./kg. d'insuline P. 10.)

Exemple XXXI

4 juin 1934. — N° 1586.

Chien ♀ de 9,100 kg.

14 h. 20. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

15 h. 15. R.O.C.: très peu marqué.

15 h.25. Injection intraveineuse de 1/10 mgr./kg. d'insuline P.10.1 (1 unité/kg.).

18 h. 55. R.O.C.: nettement augmenté.

19 h. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone de Witte: chute de pression de 2 cm./Hg. environ; retour à la normale en 10".

Exemple XXXII

7 juin 1934. — N° 1590.

Chien ♀ de 20 kg.

10 h. 10. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

10 h. 55. R.O.C.: peu marqué.

11 h. 5. Injection intraveineuse de 1 unité/kg. d'insuline Byla: P.10.

17 h. R.O.C.: augmentation nette.

17 h. 30. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone de Witte: chute de pression de 7 cm./Hg. environ; retour à la normale en 40".

Exemple XXXIII

9 juin 1934. — N° 1592.

Chien ♀ de 16 kg.

13 h. 55. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pneumographe de Paul Bert.

- 16 h. 25. R.O.C.: rythme avant: 25; arrêt cardiaque de 13".
16 h. 35. Injection intraveineuse de 10 unités/kg. d'insuline
P.10.1.
18 h. 15. R.O.C.: rythme avant: 28; arrêt cardiaque de 23".
18 h. 45. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone
de Witte: chute de pression de 8 cm./Hg.; re-
tour à la normale en 6'.

Ainsi qu'on a pu s'en rendre compte par l'examen des résultats ci-dessus rapportés, l'administration préalable d'insuline contenant encore de la vagotonine est susceptible de rendre les animaux plus sensibles au choc peptonique.

Toutefois cette action sensibilisatrice n'apparaît qu'assez tardivement, surtout si l'on emploie des doses élevées d'insuline. Si l'on pratique l'injection de peptone rapidement après administration d'insuline, la sensibilité au choc peptonique n'apparaît nullement augmentée.

Ce n'est que quand l'action de l'insuline est passée que se manifeste la sensibilisation au choc peptonique.

Or il est actuellement établi, en effet, que l'action propre de la vagotonine est à poids égal bien plus prolongée que celle de l'insuline.

B) INFLUENCE DE L'INSULINE EXEMPTÉ DE VAGOTONINE SUR LA SENSIBILITÉ AU CHOC PEPTONIQUE

L'étude des propriétés physiques et physico-chimiques de la vagotonine ainsi que celles de l'insuline a permis non seulement la préparation d'une vagotonine

débarrassée d'insuline mais aussi la préparation d'insuline débarrassée avec certitude de toute trace de vagotonine.

Il nous paraît important de signaler les principes de la technique encore inédite, employée par D. SANTE-NOISE et E. STANKOFF dans la préparation de l'insuline parfaitement débarrassée de vagotonine.

PRÉPARATION D'INSULINE EXEMPTÉ DE VAGOTONINE

« Cette technique de purification, écrivent SANTE-NOISE et STANKOFF, a été appliquée dans notre laboratoire à des insulines commerciales titrant 6 à 7 unités par milligramme et contenant des impuretés telles que des sels minéraux, des protides diverses et de la vagotonine en particulier.

« 1° Avant de procéder à la purification de l'insuline par la précipitation au point isoélectrique, il est indispensable d'éliminer le plus possible les sels minéraux qui déplacent le point isoélectrique de l'insuline dans un sens ou dans l'autre suivant leur nature.

« L'insuline commerciale est mise en suspension dans l'eau distillée et on dissout en ajoutant de l'acide chlorhydrique jusqu'au pH 3 (électrométrie). La solution doit contenir 10 à 15 % d'insuline. Cette solution est centrifugée à grande vitesse pour éliminer les impuretés insolubles.

« A la solution claire obtenue, on ajoute le $1/4$ de son volume d'une solution de chlorure de lithium à 50 % (d : 1.2) en opérant à 0°C.

« Le précipité est séparé par centrifugation, deshydraté par l'alcool absolu à -10°C (ce qui élimine aussi le chlorure de lithium ayant servi à la précipitation), centrifugé à nouveau et séché dans le vide sur anhydride phosphorique;

« 2° L'insuline ainsi débarrassée des sels minéraux subit alors des précipitations répétées à son point isoélectrique.

« Pour cela, le précipité sec obtenu est remis en solution aqueuse à p_{H} 6,4. (La solution doit contenir approximativement 15 % d'insuline).

« On amène progressivement le p_{H} de la solution à 5,2 (électrométrie) par addition d'acide chlorhydrique. Le précipité obtenu, qui contient la presque totalité de l'insuline est séparé par centrifugation.

« La solution décantée contient la majeure partie de la vagotonine et des impuretés qui l'accompagnent et un peu d'insuline.

« On répète cette opération trois ou quatre fois. Le dernier culot obtenu est deshydraté par l'alcool absolu à -10°C et séché dans le vide sur anhydride phosphorique.

« On obtient ainsi une insuline titrant 10 à 12 unités par mgr. qui contient encore des impuretés précipitant à p_{H} 5,2 et de la vagotonine absorbée sur le précipité, ne pouvant être éliminée par une précipitation au point isoélectrique plus poussée;

« 3° Pour éliminer complètement cette vagotonine, il faut la détruire au moyen d'un traitement par contact acide, qui laisse l'insuline intacte.

« L'insuline obtenue précédemment est dissoute

dans l'acide chlorhydrique N/10. (La solution doit contenir 5 % d'insuline).

« Après un contact de 14 heures à une température de 10 à 15°C, on amène le pH de la solution à 5,2 (électrométrique) par addition d'une solution normale de lithine.

« L'insuline séparée par centrifugation est deshydratée et séchée comme précédemment. L'insuline ainsi obtenue est parfaitement exempte de vagotonine ».

*
* *

Voici quelques exemples des résultats expérimentaux que nous avons obtenus en utilisant l'insuline ainsi purifiée et débarrassée de vagotonine.

Exemple XXXIV

9 mai 1934. — N° 1580.

Chien ♀ de 17,300 kg.

14 h. 50. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression fémorale droite au kymographe de Ludwig.

Pneumographe de Paul Bert.

19 h. 15. R.O.C.: 13/9.

19 h. 17. Injection intraveineuse de 1/10 unités/kg. d'insuline exempte de vagotonine.

19 h. 35. R.O.C.: 12/9.

19 h. 45. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg de peptone de Witte: chute de pression de 1,5 cm./Hg. environ; retour à la normale en 25". (Voir tracé XXI)



TRACÉ XXI

9 mai 1934. — N° 1580.

Chien ♀ de 17 kg. 300.

Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone (30' après injection de 1/10 unité/kg. d'insuline exempte de vagotonine.)

Exemple XXXV

26 mars 1935. — N° 1762.

Chien ♂ de 11,700 kg.

- 11 h. 10. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.
- 11 h. 40. R.O.C.: 16/5.
- 14 h. 22. Injection intraveineuse de 1 unité/kg. d'insuline exempte de vagotonine.
- 15 h. 20. Injection intraveineuse de 10 unités/kg. et injection sous-cutanée de 10 unités/kg. d'insuline exempte de vagotonine.
- 17 h. 55. R.O.C.: 17/5.
- 18 h. 25. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone de Witte: chute de pression de 2 cm./Hg; retour à la normale en 18".

Exemple XXXVI

10 avril 1935. — N° 1767.

Chien ♂ de 14,900 kg.

- 14 h. 25. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.
- 15 h. R.O.C., rythme avant: 15; arrêt cardiaque de 14".
- 15 h. 15. Injection intraveineuse de 1 unité/kg. d'insuline exempte de vagatonine.
- 17 h. 15. Injection intraveineuse de 10 unités/kg. d'insuline exempte de vagatonine.
- 18 h. 50. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone de Witte: chute de pression de 2.4 cm./Hg.; retour à la normale en 10".

Ces résultats montrent que l'administration d'insuline exempte de vagotonine de même qu'elle n'est pas suivie d'augmentation de l'excitabilité réflexe vagale, ne provoque jamais de sensibilisation au choc peptonique.

Bien plus chez des animaux normalement vagotoniques qui auraient présenté probablement une sensibilité augmentée au choc peptonique, l'injection intraveineuse de peptone à la suite de l'administration d'insuline non vagotonisante n'est pas suivie de choc.



CHAPITRE VI

CORRÉLATION ENTRE L'ACTION DE LA VAGOTONINE SUR LA SENSIBILITÉ AU CHOC PEPTONIQUE ET LES EFFETS DE CETTE HORMONE SUR LES ÉQUILIBRES PHYSICO-CHIMIQUES DU MILIEU HUMORAL

Depuis plusieurs années déjà, les recherches concernant le mécanisme des chocs anaphylactiques et anaphylactoïdes s'orientent vers l'interprétation physico-chimique, d'une partie au moins, de ces phénomènes.

En effet, de nombreux auteurs ont tenté d'étudier certaines modifications physico-chimiques du milieu sanguin ou du milieu cellulaire, avant le choc, au cours du choc ou après le choc.

Nous ne saurions entrer ici dans le détail de ces différentes recherches qu'on ne peut présenter d'une manière synthétique, tant en raison de la divergence des types de recherches effectuées que du caractère souvent contradictoire, en apparence tout au moins, des résultats publiés.

Il n'est pas douteux que si l'on veut tenter de dégager les facteurs physico-chimiques, pouvant intervenir dans la production du choc, il faut tout d'abord

analyser, aussi précisément que possible, les modifications qui accompagnent et peut-être conditionnent les états de sensibilisation.

Nous rappelons à ce sujet en particulier, les travaux de KOPACZEWSKI, de M^{lle} MENDELÉEFF et de BIGWOOD.

M^{lle} MENDELÉEFF, notamment, a observé au cours de la période de sensibilisation, soit après des injections uniques, soit après des injections répétées de substances anaphylactisantes, des oscillations de l'acidité ionique du milieu humoral.

Bien que plusieurs de ses constatations aient été controversées, un fait est particulièrement remarquable : c'est l'établissement d'un état d'équilibre physico-chimique traduit par une élévation notable du pH (du sérum) sanguin, au moment du maximum de sensibilisation (1).

Notons que l'examen des résultats publiés par divers auteurs permet malgré les interprétations contradictoires données, de penser qu'on se trouve là en présence d'un phénomène physiologique à manifestation assez régulière.

Bien qu'évidemment il soit fort probable que ce fait ne permette pas d'expliquer entièrement la production des manifestations du choc anaphylactique, ainsi que l'établissement de cet état physiologique si particulier, il est vraisemblable que l'apparition de l'état de sensibilisation est liée à l'établissement

(1) MENDELÉEFF (P.). — Oscillations de la concentration en ions H du sérum de l'animal vacciné, en rapport avec son état d'anaphylaxie. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, t. LXXXVII, p. 391.

d'équilibre physico-chimique particulier du milieu humoral.

Nous avons pu examiner le pH et la réserve alcaline chez un grand nombre d'animaux. Parallèlement était étudié l'état fonctionnel du système organo-végétatif.

Nous avons ainsi été frappés par la curieuse coïncidence qui existe entre l'état fonctionnel et l'excitabilité réflexe du parasympathique et l'équilibre acido-basique du milieu humoral :

Alors que chez les animaux hypovagotoniques on trouve régulièrement un pH relativement bas, chez les animaux vagotoniques on trouve toujours un pH plus élevé.

Or, SANTENOISE, STANKOFF et VIDACOVITCH (1) ont montré que l'administration de vagotonine était régulièrement suivie d'une élévation très notable du pH du plasma sanguin. Il est difficile de ne pas effectuer un rapprochement entre : d'une part la sensibilité au choc peptonique des animaux vagotoniques et des animaux ayant reçu de la vagotonine et d'autre part l'état d'acidité ionique du milieu humoral des animaux naturellement vagotoniques ou l'étant devenus après administration de vagotonine.

Nous ne saurions dans le présent travail que signaler ce fait en l'illustrant par quelques exemples, sans entrer dans l'étude détaillée des faits dont l'analyse expérimentale et l'examen critique dépasserait le cadre que nous nous sommes tracé.

(1) SANTENOISE (D.), STANKOFF (E.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur l'équilibre acide-base du sang chez l'animal normal. *C. R. Soc. Biol.* 1934, t. CXV, p. 795.

Mesure du pH sanguin

Toutes les déterminations ont été effectuées par E. STANKOFF sur du sang artériel. Le sang était pris à l'artère fémorale dans laquelle on avait inséré préalablement une canule de Jolyet. A l'aide d'un court tube en caoutchouc terminé par un tube de verre légèrement effilé, on faisait pénétrer le sang à l'abri de tout contact de l'air dans un tube à centrifuger, au fond duquel on avait auparavant versé sous une couche l'huile de vaseline neutre 4 à 5 cc. de sérum physiologique oxalaté suivant les indications de SANNIÉ, et décarbonaté, gardé aussi à l'abri de l'air sous une couche de paraffine. La quantité de sang prélevé ne dépassait pas 2 à 3 cc. Aussitôt après la prise et mélange du sang avec le sérum oxalaté, on centrifugeait le tube à 2.000 tours-minute, pendant 2 minutes.

Les déterminations du pH étaient effectuées dans l'heure qui suivait la prise à l'aide du ionomètre de Lecomte de Noüy.

L'électrode rotative à hydrogène était chargée toujours à l'abri de l'air, de 0,5 cc. de plasma, puis 0,15 cc. d'hydrogène débité en bulles sous l'huile de vaseline par un appareil de Keep après passages successifs dans des solutions de permanganate de potassium alcalin, de chlorure mercurique et de la potasse caustique. La rotation de l'électrode légèrement inclinée était effectuée pendant 3 minutes, puis le plasma rejeté de l'électrode en y gardant soigneusement la bulle d'hydrogène. On effectuait une nouvelle prise de plasma et ce n'est qu'en répétant trois fois la

même opération qu'on pratiquait la lecture définitive du potentiel de la pile.

Chaque série de mesures était précédée d'une vérification du potentiel propre de l'électrode au calomel à l'aide de l'électrode à hydrogène chargée de la solution tampon de Michaelis.

Les électrodes à hydrogène et au calomel étaient maintenues à température constante de 20°C. Les mesures étaient ensuite recalculées pour 38°C.

Détermination du CO^2 du plasma

Le sang artériel prélevé à l'abri de l'air dans un tube à centrifuger sous couche d'huile de vaseline neutre et sur du fluorure de Na et de l'oxalade de K en proportion déterminée était centrifugé aussitôt après la prise. Le CO^2 total était ensuite déterminé à l'aide de l'appareil de Van Slyke et Neil (1) (CO^2 total du plasma : CO^2 dissout + CO^2 des bicarbonates) sans saturation préalable par CO^2 à 40 mm. de Hg. Nos chiffres indiquent par conséquent le taux réel du sang artériel en CO^2 total au moment de la prise.

*
* *

Nous avons groupé dans le tableau suivant les chiffres de $p\text{H}$ et du CO^2 total relevés chez des animaux chez lesquels on avait parallèlement enregistré le R.O.C.

(1) VAN SLYKE et NEILL (J.-M.). — *Journ. Biol. Chem.*, 1924-51-523 — 1927-73-121.

pH ET CO² TOTAL DU PLASMA CHEZ DES ANIMAUX

TRÈS VAGOTONIQUES

N ^{os}	Date	Sexe et poids	pH	Réserve alcaline	R.O.C.
1423	28- 8-33	♂ 22 kg.	7.36	47.8	++
1424	29- 8-33	♀ 22 kg.	7.47	47.8	++
1430	4- 9-33	♂ 10 kg.	7.36	56.2	+
1434	6- 9-33	♂ 8 kg.	7.39	38.2	++
1435	7- 9-33	♀ 18 Hg.	7.41	42.4	+
1448	26-10-33	♀ 20 Hg.	7.47	56.3	+
1459	5-11-33	♂ 13 kg.	7.35	60.8	+
1492	1-12-33	♂ 24 kg. 500	7.41	51.6	+
1495	2-12-33	♀ 21 kg.	7.34	50.6	+
1498	6-12-33	♂ 29 kg. 200	7.42	48.6	+
1512	12- 1-34	♀ 14 kg. 500	7.40	44.9	+
1520	20- 1-34	♂ 9 kg. 600	7.38	49.7	++
1522	23- 1-34	♂ 8 kg. 400	7.50	51.6	+
1525	27- 1-34	♀ 17 kg.	7.39	58.7	+
1527	29- 1-34	♂ 16 kg.	7.39	54.8	+
1528	30- 1-34	♂ 22 kg. 100	7.39	59	+
1562	28- 4-34	♂ 18 kg.	7.36	51	+
1565	1- 5-34	♂ 20 kg.	7.52	40	+
1575	7- 5-34	♂ 20 kg.	7.39	46.8	+
1582	12- 5-34	♂ 16 kg. 400	7.42	44.3	+++
1608	27- 8-34	♂ 19 kg.	7.35	51.26	+
1697	17-12-34	♂ 22 kg.	7.45	52.49	+
1698	19-12-34	♀ 22 kg. 200	7.39	51.51	++
1704	8- 1-35	♀ 11 kg. 500	7.36	55.39	++
1762	26- 3-35	♂ 11 kg. 700	7.35	58.32	++
1859	11-10-35	♂ 19 kg.	7.34	52.05	++

pH ET CO^2 TOTAL DU PLASMA CHEZ DES ANIMAUX
HYPOVAGOTONIQUES (A EXCITABILITÉ RÉFLEXE VAGALE FAIBLE)

N°	Date	Sexe et poids	pH	Réserve	
				alcaline	R.O.C.
1397	8- 7-33	♂ 20 kg. 200	7.23	52.9	—
1432	5- 9-33	♀ 9 kg.	7.26	53.	—
1461	6-11-33	♂ 8 kg. 500	7.22	54.4	—
1494	2-12-33	♀ 11 kg.	7.28	56.4	—
1499	8-12-33	♂ 32 kg.	7.28	46.	—
1510	11- 1-34	♂ 28 kg. 800	7.25	54.6	—
1581	11- 5-34	♂ 18 kg.	7.29	60.6	—
1680	26- 9-34	♂ 35 kg.	7.28	60.77	—
1755	13- 3-35	♂ 16 kg. 300	7.27	58.11	—
1758	21- 3-35	♂ 10 kg. 300	7.27	60.5	—
1858	10-10-35	♀ 15 kg.	7.29	59.63	—

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR LE
MILIEU HUMORAL

Un grand nombre de mesures effectuées par D. SANTENOISE, E. STANKOFF et M. VIDACOVITCH (4) ont établi que l'administration de vagotonine est très régulièrement suivie d'une élévation progressive et durable du pH et de variation de la réserve alcaline se traduisant, au moins dans une première phase, par une diminution du CO^2 total.

Le tableau suivant montre mieux que de longs commentaires la netteté et la régularité du phénomène.

N ^{os}	Date	Sexe et poids	Substance	Dose
1376	24- 5-33	♂ 26 kg. 700	S.49	2 mgr./l
1383	8- 6-33	♂ 15 kg. 600	S.56 B	2 mgr./l
1390	24- 6-33	♂ 21 kg. 500	S.58 B	1 mgr./l
1392	27- 6-33	♂ 23 kg.	S.58 B	2 mgr./l
1393	1- 7-33	♂ 17 kg.	S.60 B	1 mgr./l
1457	4-11-33	♂ 17 kg.	S.71	3 mgr./l
1502	12-12-33	♂ 27 kg.	S.79	1 mgr./l
1504	14-12-33	♀ 22 kg. 400	S.73	5 mgr./l
1505	19-12-33	♀ 21 kg.	S.79	5 mgr./l
1506	22-12-33	♀ 11 kg.	S.79	5 mgr./l
1509	9- 1-34	♂ 22 kg. 500	S.79	5 mgr./l
1510	11- 1-34	♂ 22 kg. 800	S.79	5 mgr./l
1682	6-12-34	♂ 19 kg. 300	S.85	5 mgr./l
1692	12-12-34	♂ 21 kg. 300	S.85	5 mgr./l
1697	17-12-34	♂ 22 kg.	S.88	5 mgr./l
1698	19-12-34	♀ 22 kg. 200	S.88	5 mgr./l
1703	8- 1-35	♀ 13 kg. 300	S.87	1 mgr./l
1704	8- 1-35	♀ 11 kg. 500	S.87	5 mgr./l
1721	29- 1-35	♂ 10 kg. 900	S.90	5 mgr./l
1722	29- 1-35	♀ 10 kg. 200	S.90	5 mgr./l

pH			Réserve alcaline		
avant vagotonine	temps après	après vagotonine	avant vagotonine	temps après	après vagotonine
7,33	2 h.	7,36	46,2	2 h.	46
7,22	4 h.	7,33	50,4	2 h.	50,6
7,19	2 h.	7,28	49	4 h.	42,4
7,32	1 h. 10'	7,41	58,8	5 h. 50'	44
7,28	6 h.	7,41	57,3	6 h.	47,2
7,28	3 h.	7,43	63,5	3 h. 30'	48,4
7,36	2 h.	7,41	60,1	2 h.	51
7,34	1 h.	7,49	54,6	6 h.	37,4
7,22	1 h.	7,36	51,8	4 h.	45,5
7,17	2 h.	7,36	61,4	8 h.	45,4
7,33	6 h.	7,47	51,5	5 h.	42,2
7,25	4 h.	7,36	54,6	8 h.	43
7,39	30'	7,56	54,9	30'	48,10
7,42	6 h.	7,59	50,97	6 h.	40,55
7,45	6 h.	7,63	52,40	6 h.	42,07
7,39	4 h.	7,55	51,51	4 h.	43,08
7,33	2 h.	7,40	69,05	2 h.	58,40
7,36	2 h.	7,43	55,39	2 h.	48,81
7,34	2 h.	7,44	—	—	—
7,35	2 h.	7,41	—	—	—

Nos	Date	Sexe et poids	Substance	Dose
1424	29- 8-33	♀ 22 kg.	V.S.51δ2 en ampoules	1/4 mgr./kg
1430	4- 9-33	♂ 10 kg.	V.S.63δ2	1/4 mgr./kg
1434	6- 9-33	♂ 8 kg.	V.S.63δ2	1/4 mgr./kg
1437	8- 9-33	♂ 23 kg.	V.S.63δ2	1/4 mgr./kg
1438	9- 9-33	♂ 23 kg.	V.S.63δ2	1 mgr./kg
1439	11- 9-33	♀ 21 kg.	V.S.63δ2	1/2 mgr./kg
1490	30-11-33	♂ 17 kg. 600	V.S.69δ2	3 mgr./kg
1566	2- 5-34	♂ 18 kg.	V.S.69δ2-N7	1 mgr./kg
1569	3- 5-34	♂ 13 kg. 600	V.S.69δ2-N7	1/10 mgr./kg
1583	14- 5-34	♂ 20 kg. 500	V.S.69δ2-N7	5 mgr./kg
1752	11- 3-35	♀ 13 kg. 900	V.F.1	1 cgr./kg
1753	12- 3-35	♂ 14 kg.	V.F.1	5 cgr./kg
1755	13- 3-35	♂ 16 kg. 300	V.F.1	1 mgr./kg
1858	10-10-35	♂ 15 kg.	V.F.2	1 cgr./kg
1859	11-10-35	♂ 19 kg. 500	V.F.2	5 mgr./kg

pH			Réserve alcaline		
avant vagotonine	temps après	après vagotonine	avant vagotonine	temps après	après vagotonine
7,47	5 h. 30'	7,50	47,8	5 h. 30'	35,4
7,36	1 h.	7,50	56,2	1 h.	50,4
7,39	6 h.	7,51	38,2	2 h.	33,8
7,40	3 h. 30'	7,52	43,7	1 h.	34,2
7,32	3 h.	7,49	54,2	4 h.	46,2
7,24	4 h.	7,46	46,6	3 h.	41,4
7,31	1 h. 20'	7,41	59,6	1 h. 20'	52,5
7,32	3 h.	7,53	50,3	3 h.	39,2
7,37	2 h.	7,52	54,1	2 h.	50,2
7,33	4 h.	7,48	52,8	4 h.	46,1
7,29	2 h.	7,42	59,66	2 h.	50,67
7,29	1 h. 30'	7,45	56,41	1 h. 30'	49,90
7,27	2 h.	7,35	58,11	2 h.	54,29
7,29	2 h. 15'	7,35	59,63	2 h. 15'	55,54
7,34	2 h.	7,49	52,05	2 h.	43,86

Ces résultats montrent que l'administration de vagotonine est régulièrement suivie d'une élévation du pH du plasma du sang artériel, ainsi que de la diminution, au moins dans une première phase du CO^2 total (CO^2 des bicarbonates + CO^2 dissous).

« L'examen du sens respectif des variations du pH et de la réserve alcaline, écrivent D. SANTENOISE, E. STANKOFF et M. VIDACOVITCH, fait d'abord penser à la production d'une alcalose gazeuse. Cependant, un examen plus serré de ces variations montre que dans nombre d'expériences il n'existe pas, dans le temps, de concordance régulière entre les valeurs et le sens des modifications du pH et les modifications de la réserve alcaline.

« Dans les expériences d'assez longue durée, nous avons noté, à plusieurs reprises, après la chute de la réserve alcaline, une remontée quelquefois importante, alors que le pH du plasma continue à croître ou se maintient à une valeur très supérieure à la valeur de départ.

« Aussi pensons-nous que l'alcalose consécutive à l'administration de vagotonine n'est pas une simple alcalose gazeuse, malgré les modifications respiratoires déclenchées par la vagotonine, sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement, et que la vagotonine conditionne des modifications plus complexes, portant sur divers facteurs de l'équilibre physico-chimique du sang.

« Notons de plus, que les modifications de l'équilibre acide-base du sang, ci-dessus rapportées, consécutives à l'administration de vagotonine, présentent

un caractère bien différent des modifications observées chez l'animal normal (non dépancréaté), après administration d'insuline : la plupart des auteurs concluent, en effet, qu'habituellement, dans ces conditions, sous l'influence d'injections d'insuline, on observe une chute marquée du pH . Nos résultats personnels concordent d'ailleurs avec ces conclusions ».

VAGOTONINE, ÉQUILIBRE PHYSICO-CHIMIQUE
DU SANG ET CHOC PEPTONIQUE

Au cours de diverses expériences ont été déterminés d'une part au début de l'expérience d'autre part peu de temps avant l'injection de peptone, le pH et la réserve alcaline.

Et précisément, il a toujours été observé un choc peptonique net chaque fois que l'administration de vagotonine avait modifié de manière importante l'équilibre physico-chimique du sang ainsi que le montrent les exemples suivants :

TABLEAU

Nos	Date	Sexe et poids	Substance	Dose/kg.	avant vago- tonine	tem apr injec
1575	7-5-34	♂ 20.000	V.S.69δ2-N7	5 mgr.	7.39	2 h.
1576	7-5-34	♂ 18.500	V.S.69δ2-N7	5 mgr.	7.40	4 h.
1581	11-5-34	♂ 18.000	V.S.69δ2-N6	5 mgr.	7.29	5 h.
1582	12-5-34	♂ 16.400	V.S.69δ2-N6	1 mgr.	7.42	3 h.
1591	8-6-34	♂ 19.000	V.S.69δ2-N	2 mgr.	7.36	4 h.
1701	4-1-35	♂ 16.700	S.89	5 mgr.	7.47	
1758	21-3-35	♂ 10.300	V.F.1	1 mgr.	7.27	4 h.
1759	22-3-35	♂ 14.100	V.F.1	5 mgr.	7.27	4 h.
1851	8-8-35	♂ 25.400	V.F.2	5 mgr.	7.36	2 h.

P.

	avant vago- tonine	P. A.		CHOC PEPTONIQUE		Tracés
		temps après injection	après vago- tonine	Chute de pression	Retour à la normale en	
7.57	46.8	2 h.	36.4	12.4- 4.6	— 4'	XII
7.59	44.8	4 h. 30'	41.4	13.4- 11	+ 5'	
7.41	60.6	5 h.	47.4	15.4- 9.6	3'	
7.49	44.3	3 h.	44.6	16.2- 7.2	5'	
7.58	51.7	4 h.	46.1 (50.4)	16 - 11.2	9'	
7.61	54.71	40'	48.98	11.2- 6	2'	XV
7.37	60.5	4 h.	57.51	15 - 7	3'	XVI
7.46	54.85	4 h.	47.52	16 - 9	4'	
7.53	53.6	2 h.	36.2	18 - 4	+ 15'	XVII

Par contre, lorsque l'injection de peptone est pratiquée trop près de l'administration de la vagotonine et que les modifications physico-chimiques ne sont pas encore notables, on n'observe jamais d'augmentation de la sensibilité au choc peptonique.

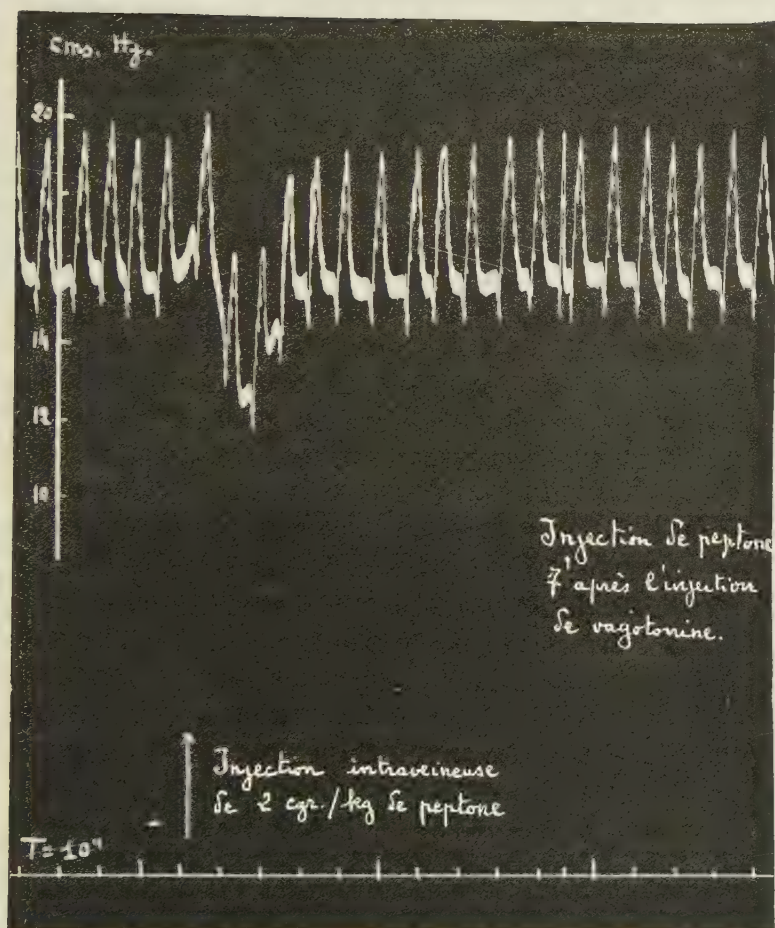
Voici, à titre d'exemple, le tracé et le protocole d'une expérience où l'injection de peptone fut pratiquée trop près de l'injection de vagotonine, avant que celle-ci ait pu déterminer les modifications caractéristiques de son action sur l'équilibre acide-base du milieu sanguin.

Exemple XXXVII

17 décembre 1935. — N° 1908.

Chien ♀ de 6,300 kg.

- 17 h. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne gauche.
- 17 h. 30. R.O.C.: 19/13, peu marqué.
- 17 h. 40. Injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V.F.3.
- 17 h. 47. (7 minutes après l'injection de vagotonine). Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone: chute de pression de 3.5 cm./Hg.; retour à la normale en 15', donc choc minime. (Voir tracé XXII.)



TRACÉ XXII

17 décembre 1935. — N° 1908.

Chien ♀ de 6 kg. 300.

17 h. 47. — Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone (7' après injection intraveineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine); choc minime.

De même lorsque en raison par exemple du mauvais état des animaux ou de mauvaises conditions d'anesthésie, l'administration de vagotonine n'est pas suivie de modification de l'excitabilité réflexe vagale, ni de modification notable de pH et de la réserve alcaline, la chute de pression provoquée par l'injection de peptone ne se montre pas plus importante que chez les témoins.

De même aussi, lorsqu'au cours des expériences sont effectuées, soit des interventions opératoires, soit des injections de substances perturbant l'équilibre physico-chimique dans le sens d'une acidose (abaissement du pH), l'injection de peptone, pratiquée au moment où le pH s'est abaissé, se montre généralement peu efficace malgré l'administration antérieure de vagotonine.

De même lorsque l'on utilise des extraits vagotonisants mal purifiés, les modifications physico-chimiques du milieu humoral se traduisent dans une première phase par un abaissement du pH , l'élévation de celui-ci ne se manifestant que d'une manière très tardive. Et dans ces conditions, il faut attendre très longtemps pour obtenir l'augmentation de la sensibilité au choc peptonique, celle-ci ne paraissant s'établir qu'en corrélation avec l'élévation tardive du pH . En effet lorsqu'on utilise des extraits vagotonisants contenant des quantités notables d'insuline il semble que l'action propre de l'insuline voile pendant un certain temps l'action sensibilisante de la vagotonine. Or, il semble actuellement bien établi que l'administration d'insuline chez l'animal normal (non dépan-

créaté) est suivie d'un abaissement du pH sanguin. Nous croyons utile de rappeler les principales données concernant la question, car avec l'insuline parfaitement exempte de vagotonine, non seulement on n'obtient pas d'augmentation de la sensibilité au choc peptonique, mais plus généralement une diminution de cette sensibilité.

J.-B. COLLIP dès 1923 a signalé la chute du pH et de la réserve alcaline chez le lapin après administration de doses hypoglycémiantes d'insuline. A mesure que la glycémie diminue chez les lapins en convulsions par insuline, le pouvoir des combinaisons du sang pour le CO^2 tombe progressivement. A ce moment apparaît l'acétone et tous les signes d'une acidose aiguë.

De même A. BRUGSCH, A. BENATT, H. HORSTERS, et R. KATZ (1924), voient le pH du sang s'abaisser chez l'animal insuliné et hypoglycémique (à 7 et au-dessous). A.-P. BRIGGS, I. KÆCHIG, E.-A. DOISY et C.-J. WEBER arrivent aux mêmes conclusions.

De leur côté, L. HALLION et R. GAYET (1925), constatent une chute du pH et de la réserve alcaline après insuline.

Par contre, A. GIGON et M. BRAUCH (1924) disent qu'il n'y aurait pas de modification du pH sanguin après doses modérées d'insuline, toutefois après injections de fortes doses d'insuline chez le lapin, il y aurait élévation du pH avec alcalose nette.

De même H. STAUB, F. GUNTHER et R. FRÖHLICH (1923) n'observent pas de modifications du pH sous l'influence de doses modérées d'insuline.

D'après H. BAUR et KÜHN (1924), on constate chez des chèvres insulinisées, une diminution nette du pH au cours de la chute primaire de glycémie, puis une alcalose progressive pendant la phase caractérisée par le maintien prolongé de l'hypoglycémie. D'après P. MALCOVATI (1924), des fortes doses d'insuline provoquent une augmentation du pH et de la réserve alcaline.

D'après R. WERNICKE, E. SAVINO et C. SCOTTI (1925) l'insuline diminue légèrement le pH sanguin chez le cheval, par contre l'élève chez le lapin par suite de l'hyperventilation. Toutefois ces auteurs observent chez 3 lapins sur 15 insulinisés une diminution du pH .

T. BRUGSCH et H. HORSTERS (1926), concluent de leurs recherches que l'administration d'insuline est suivie d'une augmentation du pH pendant la phase hypoglycémique chez les animaux incomplètement à jeun, par contre chez les animaux (chiens ou lapins) privés de nourriture depuis 24 heures, l'abaissement du pH devient constant.

J. LA BARRE (1927), au cours de ses recherches sur le rôle insulino-sécréteur du nerf pneumogastrique constate que l'injection d'insuline par voie sous-cutanée (0,75 à 1 unité par kg.) chez le chien anesthésié et surrénalectomisé, est suivie d'un abaissement du pH et de la réserve alcaline 3 à 4 heures après injection.

Signalons encore que d'après R.-M. HILL et W.-B. DRAPER (1929), chez des chiens à jeun depuis 24 h. survient constamment 40 à 50 minutes après l'injec-

tion d'insuline, une légère diminution du pouvoir de combinaison du plasma pour le CO_2 , c'est-à-dire sensiblement au moment où la glycémie commence à baisser.

Les recherches effectuées au laboratoire du professeur SANTENOISE ont montré que l'insuline bien débarrassée de vagotonine non seulement n'est pas suivie, chez l'animal normal, non dépancraté d'une élévation du p_{H} , mais bien au contraire, on observe très régulièrement une chute plus ou moins marquée du p_{H} du sang artériel à la suite de l'administration de l'insuline non vagotonisante.

Or, nous avons vu que l'insuline bien débarrassée de vagotonine ne créait pas, au contraire, des sensibilisation au choc peptonique.

Voici à titre d'exemple une expérience au cours de laquelle ont été étudiées les modifications du p_{H} et de la réserve alcaline consécutives à l'injection d'insuline exemple de vagotonine et les effets d'une injection intraveineuse de peptone.

Exemple XXXVIII

26 mars 1935. — N° 1762.

Chien ♂ de 11,700 kg.

11 h. 10. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

11 h. 40. R.O.C.: 16/5.

11 h. 55. Prise de sang: p_{H} : 7,35. Réserve alcaline: 58,32.

14 h. 20. Injection intraveineuse de 1 unité/kg. d'endopancrine, non vagotonisante.

- 15 h. 20. Injection intraveineuse de 10 unités/kg. et injection sous-cutanée de 10 unités/kg. d'endopancrine, non vagotonisante.
- 16 h. Prise de sang: pH : 7,32.
- 16 h. 20. Prise de sang: réserve alcaline: 42,09.
- 17 h. 55. R.O.C.: 17/5.
- 18 h. 25. Injection intraveineuse de 2 cgr./kg. de peptone de Witte: chute de pression de 2 cm./Hg.; retour à la normale en 18".

*
* *

Ces faits paraissent établir l'existence d'une certaine corrélation entre l'action de la vagotonine sur le système nerveux végétatif d'une part et sur l'équilibre physico-chimique du milieu humoral d'autre part.

La sensibilisation au choc peptonique créée par l'administration de vagotonine paraît devoir être rattachée aux modifications physico-chimiques du milieu humoral provoquées par cette hormone, puisque lorsque pour diverses raisons l'élévation du pH ne s'est pas produite, on n'obtient pas d'augmentation de la sensibilité au choc peptonique.

Nous n'insisterons pas plus longuement sur cet ordre de faits, l'action de la vagotonine sur l'état physico-chimique du sang faisant actuellement l'objet d'une série de recherches en cours.

Nous avons cru néanmoins indispensable de signaler tout au moins les données concernant la corrélation paraissant exister entre les modifications du pH

et de la réserve alcaline consécutives à l'administration de vagotonine et la production d'un état de sensibilisation au choc peptonique.

Cette notion permet en effet d'objectiver la corrélation établie antérieurement entre l'état de vagotonie et la sensibilité aux chocs anaphylactiques et anaphylactoïdes.

D'autres recherches seront évidemment indispensables à une étude plus poussée et plus précise de la question que nous n'avons fait qu'esquisser dans notre travail.



CONCLUSIONS

1° Les animaux normalement vagotoniques présentent une grande sensibilité au choc peptonique, alors que chez les animaux hypovagotoniques l'injection intraveineuse des mêmes doses de peptone n'est pas suivie de choc ou bien ne provoque qu'un choc atténué;

2° Les animaux rendus vagotoniques par administration préalable de *vagotonine*, hormone pancréatique régulatrice de l'activité du système végétatif, présentent très régulièrement une sensibilité nettement plus grande au choc peptonique que les animaux témoins n'ayant pas reçu de vagotonine;

3° Avec les vagotonines contenant de l'insuline, surtout lorsqu'on emploie des doses élevées d'extraits pancréatiques vagotonisants imparfaitement purifiés, l'action sensibilisatrice paraît souvent un peu moins nette et ne se manifeste qu'assez tardivement;

4° Par contre, lorsqu'on emploie des vagotonines parfaitement pures et exemptes d'insuline, l'action sensibilisatrice au choc peptonique est particulièrement nette et importante;

5° L'administration préalable d'insuline complètement débarrassée de vagotonine ne sensibilise jamais les animaux au choc peptonique. Les résultats

contraires obtenus avec certains extraits pancréatiques insuliniens sont dus à la présence de vagotonine dans ces extraits;

6° Il existe une curieuse coïncidence entre l'acidité ionique du milieu humoral (p_H du plasma du sang artériel) et l'excitabilité réflexe du parasymphatique. Alors que chez des animaux hypovagotoniques on trouve régulièrement un p_H relativement bas, chez les animaux vagotoniques on trouve toujours un p_H plus élevé;

7° L'administration de vagotonine est régulièrement suivie d'une élévation très notable du p_H du plasma du sang artériel;

8° Il est permis de penser qu'il existe une relation entre : d'une part la sensibilité au choc peptonique des animaux naturellement vagotoniques ou rendus tels par l'administration de vagotonine et, d'autre part, l'état d'acidité ionique du milieu humoral des animaux naturellement vagotoniques ou devenus tels après administration de vagotonine.

BIBLIOGRAPHIE

- ARLOING (F.), GUILLEMIN (A.) et LANGERON (L.). — Action suspensive du réflexe solaire sympathicotonique sur les manifestations convulsives du choc vagotonique chez l'animal. *C. R. Soc. Biol.*, 1922. LXXXVII, 1152.
- ARLOING (F.) et LANGERON (L.). — Phases vagotoniques et sympathicotoniques du choc anaphylactique expérimental chez le cobaye et chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, LXXXVIII, 1772.
- ARTHUS. — De l'anaphylaxie à l'immunité. Masson, Paris, 1921.
- BARRAL (Ph.), HUC d'ARRAR (Cl.) et VAIREL (J.). — Modifications de l'intensité du choc anaphylactique et du choc peptonique chez le cobaye préalablement insulínisé. *C. R. Soc. Biol.*, 1932. CIX, 1363.
- BAUR (H.) et KÜHN (R.). — Kurze Mittheilungen über Insulin. *Klin. W.*, 1924, 3, 2248-49.
- BIEDL et KRAUSS. — *Wien. Klin. Woch.*, mars 1909, p. 363-370, n° 11; *Z. I.*, t. VII, 1910. 408; *Centr. f. Phys.*, 1910. LXXIV, 258.
- BIGWOOD (E.-J.). — La régulation du pH sanguin à l'état normal et pathologique. *Bull. Soc. Chimie biol.*, 1925, t. VII, p. 884.
- BIGWOOD (E.-J.), COGNIAUD (P.) et COLLARD (R.). — L'équilibre des ions sanguins dans le choc sérique et peptonique chez le Chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, t. 91, p. 118.
- BOUCHÉ et HUSTIN. — Choc thérapeutique contre choc morbide. Paris, 1922, Masson éditeur.

- BRIGGS (A.-P.), KOECHIG (I.), DOISY (E.-A.) et WEBER (C.-I.). — Some changes in the composition of blood due to the injection of insulin. *J. of Biol. Chem.*, 1924, 58, 721-730.
- BRUGSCH (R.), BENATT (Ä.), HORSTERS (H.) et KATZ (R.). — Studien über intermediären Kohlenhydratumsatz beim Phlorizindiabetes im Hunger und unter Insulin. *Biochem. Ztsch.*, 1924, 147, 117.
- BRUGSCH (T.) et HORSTERS (H.). — Der Wasserstoffexponent pH des Vollblutes nach Insulin injektion beim Kaninchen. *Bioch. Zschr.*, 1926, 175, 130-134.
- COLLIP (J.-B.). — The occurrence of cetone bodies in the urine of normal rabbits in a condition of hypoglycemia following the administration of insulin. *J. of Biol. Chem.*, 1923, 55, XXXVIII.
- DELCOURT-BERNARD (E.). — La sensibilité du lapin au choc peptonique. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, XIIC, 1215.
- DE WAËLE (H.). — Sur l'intervention prépondérante du nerf vague dans les symptômes circulatoires et respiratoires du choc anaphylactique. *Ac. Roy. de Méd. de Belgique*, 1919.
- Glandes endocrines et anaphylaxie. *Arch. intern. de Physiol.*, Liège, 1923, 21, 205-214.
- La sensibilisation du lapin à la peptone. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, LXXXVIII, 980.
- DROUET (G.). — Le choc vasculo-sympathique. *J. de Méd. de Paris*, 1921.
- Hémoclasie et système nerveux sympathique. *J. de Méd. de Paris*, 1922.
- Hémoclasie et dystonies vago-sympathiques. *Bull. Méd.*, 1922.
- FRANCK (C.). — Vagotonine et système organo- végétatif. Thèse médecine, Nancy 1935.
- GARRELON (L.) et SANTENOISE (D.). — Appareil thyroïdien et choc peptonique. Mécanisme d'action du vague sur la sensibilité au choc. *Presse Médicale*, 12 mai 1926.

- Choc peptonique et tonus vago-sympathique. *Presse Médicale*, 24 février 1925.
- A propos de l'influence du vague et de la thyroïde sur la sensibilisation au choc peptonique. *C. R. Soc. Biol.*, 25 juillet 1925, t. XCIII, p. 598.
- Atropine. Sécrétion thyroïdienne et choc peptonique. *C. R. Soc. Biol.*, 31 octobre 1925, t. XCIII, p. 1096.
- Appareil thyroïdien. Pneumogastrique et choc peptonique. *C. R. Soc. Biol.*, 3 mai 1924, t. CX, p. 1150.
- Action de l'insuline sur l'excitabilité du pneumogastrique. *C. R. Soc. Biol.*, 23 février 1924, t. XC, p. 470.
- Rapports entre la résistance de l'organisme aux poisons et la modification rapide du R.O.C. Contribution à l'anti-anaphylaxie. *C. R. Académie des Sciences*, 19 mars 1923.
- Intoxication et système nerveux de la vie végétative. *Paris Médical*. 24 mars 1923.
- Système nerveux de la vie végétative et intoxication. 1^{re} Réunion Biologique neuro-psychiatrique, 9 janvier 1923; *Encéphale*, 1923, p. 134.
- GARRELON (L.), SANTENOISE (D.) et THUILLANT (R.). — Parallélisme entre la sensibilité du réflexe oculo-cardiaque et la sensibilité aux actions toxiques. *Académie des Sciences*, 11 décembre 1922.
- GARRELON (L.), SANTENOISE (D.) et TINEL (J.). — Recherches expérimentales. Le rôle du système organo-végétatif dans les intoxications et le choc anaphylatique. XVII^e Congrès français de Médecine, Bordeaux, 27-29 septembre 1923.
- Vago-sympathique, anaphylaxie et intoxications. *Presse Médicale*, 7 avril 1923.
- GARRELON (L.), SANTENOISE (D.) et THUILLANT (R.). — Choc peptonique sur le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 24 juin 1922, t. LXXXVII, p. 230.
- GIGON (A.) et BRAUCH (M.). — Die Schwankungen der Wasserstoffionkonzentration im Blute unter verschiedenen Bedingungen. II. Einfluss des Insulins und anderer Organextrakte. *Zschr. f. d. ges. exp. Med.*, 1924, 44, 107.

- GLASER. — *Klin. Woch.*, 12 mars et 9 avril 1922.
- GLASER et BUSCHMANN. — *Deut. Med. Woch.*, 23 février 1923.
- GORECKI. — *Polska Gezeta lek.*, 1926, V, 125.
- GUILLAUME (A.-C.). — Vagotonies, sympathicotones, neurotonies. Masson et C^{ie}, 1925, Paris.
- HAJOS (Charles). — Anaphylaxis and internal secretion. *Endocr.*, 1926, X, 560-566.
- HALLION (L.) et GAYET (R.). — L'augmentation de la sensibilité à l'insuline à la suite de l'ablation des capsules surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, t. 92, p. 945-946.
- HERMANN (H.) et MORIN (G.). — Démonstration cruciale chez le chien de l'origine périphérique du collapsus vasculaire dans différents états de choc (avec quelques considérations sur le mécanisme des principaux phénomènes de la crise anaphylactique. *J. Physiol. Pathol. gén.*, sept. 1935, n° 3, t. 33, p. 833.
- HILL (R.-M.) et DRAPER (W.-B.). — Insulin and CO² combining power of the blood plasma in normal dogs. *Proc. Soc. f. exp. Biol.*, 1929, 27, 31-33.
- IUNG (L.). — Choc peptonique et encéphale. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, XVIII, 761.
- KMIETOWICZ (F.) et KOSKOWSKI (W.). — Choc colloïdoclasi-que et pression du sang. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, IXC, 710.
- Hémoclasie et pneumogastriques. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, XC, 313.
- Les pneumogastriques et le choc peptonique. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, XIC, 511.
- KOPACZEWSKY (W.). — Traité de Biocolloïdologie. Gauthier-Villars éditeurs, Paris, 1935.
- LA BARRE (J.). — Le pneumogastrique, nerf insulino-sécréteur. *Arch. int. Physiol.*, 1927, 29, 238-256.
- LANGERON (L.). — Recherches cliniques et expérimentales sur les phénomènes de choc. *Ann. M.*, 1926, XX, 26.

- LUMIÈRE (A.). — Le problème de l'anaphylaxie. Doin, Paris, 1924.
- LUMIÈRE et COUTURIER. — Académie des Sciences, 2 novembre 1921.
- MALCOVATI (P.). — Recherche sulla riserva alcalina del sangue durante la terapia insulinica del diabete. *Bull. Soc. med. chir. di Pavia*, 1924, 36, 493-505.
- MENDELÉEFF (P.). — Oscillations de la concentration en ions H du sérum de l'animal vacciné en rapport avec son état d'anaphylaxie. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, t. 87, p. 391.
- Rapports entre l'anaphylaxie et les modifications physico-chimiques du sérum. *Arch. int. de Physiologie*, 1923-24, t. XXI, p. 15, et t. XXII, p. 193.
- NICOLLE (M.). — *Ann. Inst. Past.*, t. 34, 1910, p. 149.
- NITZESCU (I.-I.) et SECAREANU (St.). — Nouvelle méthode de précipitation de l'insuline. Procédé rapide pour contrôler *in vitro* le degré de purification des insulines commerciales. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, t. XVII, p. 118.
- PEARCE et EISENBREY. — *Journ. infect. Dis.*, t. 7, 1910, p. 565.
- REIN (H.) et SCHNEIDER (D.). — Erfahrung über Narkosen zu wissenschaftlichen Versuchszwecken. *Klin. Woch.*, 1934, t. XIII, p. 870-872.
- RICHEL (Ch.). — L'anaphylaxie. Félix Alcan éditeur, 1923.
- SANTENOISE (D.). — De l'anaphylaxie et du déséquilibre du système nerveux organo-végétatif dans la folie intermittente. Thèse médecine. Paris, 1922.
- Pneumogastrique et glandes endocrines. Paris, Legrand édit., 1927.
- Pneumogastrique, appareil thyroïdien et sensibilité aux poisons. *Revue française d'Endocrinologie*, t. IV, juin 1928.
- SANTENOISE, GARRELON et THUILLANT. — Action du choc peptonique sur le système nerveux vago-sympathique. *C. R. Académie des Sciences*, juillet 1922.

- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et choc peptonique. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXIX, p. 288.
- SANTENOISE (D.) et PENAU (H.). — Isolement et préparation de la vagotonine. *Acad. des Sciences*, 18 août 1930, t. CLXXXXI, p. 342.
- SANTENOISE (D.), STANKOFF (E.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur l'équilibre acide-base du sang chez l'animal normal. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 795.
- SCHNERRER (J.) et STRASSMANN (R.). — *Zeit. Immunit.*, t. 12, 1912, p. 143.
- SIMON (R.) et FONTAMÉ (R.). — Influence de la laparotomie sur l'équilibre vasculo-sanguin du lapin. *Soc. Biol. Strasbourg*, 18 mai 1923, t. XXCIX, p. 41.
- STAUB (H.), GUNTHER (F.) et FRÖHLICH (R.). — Veränderungen im Ionengehalt des Blutes unter Insulin. *Klin. Woch.*, 1923, 2, p. 2237.
- THOMPSON (W.-H.). — Action de la peptone sur le système vaso-moteur. *Arch. Physiol.*, 1897, VIII, 117-128.
- TINEL (J.) et SANTENOISE (D.). — Vagosympathique et anaphylaxie dans les crises paroxystiques d'anxiété, de manie et d'épilepsie. *Presse Médicale*, 15 avril 1922.
- Vagosympathique et choc anaphylactique. *Journal médical français*, mars 1922.
- WERNICKE (R.), SAVINO (E.) et SCOTTI (C.). — Action de l'insuline sur la réaction du sang chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, 93, 1120.
- ZUNZ (E.) et LA BARRE (J.). — A propos de l'action protectrice dans le choc anaphylactique du cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, XXC, 132.
- Sur la persistance du choc anaphylactique chez les animaux decerebrés. *Assoc. des Physiologistes, Strasbourg*, 1927, p. 41.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	5
INTRODUCTION	7
CHAPITRE PREMIER. — <i>Tonus vagal et sensibilité au choc peptonique</i>	17
CHAPITRE II. — <i>Influence de l'administration de vago-tonine sur la sensibilité au choc peptonique</i>	29
CHAPITRE III. — <i>Expériences effectuées avec des ex-traits pancréatiques vagotonisants imparfaitement purifiés</i>	43
CHAPITRE IV. — <i>Expériences effectuées avec la vago-tonine purifiée exempte d'impuretés et d'insuline</i> ...	63
CHAPITRE V. — <i>Influence de l'administration d'insuline sur la sensibilité au choc peptonique</i>	93
A) <i>Influence de l'insuline vagotonisante sur la sensibilité au choc peptonique</i>	97
B) <i>Influence de l'insuline exempte de vagotonine sur la sensibilité au choc peptonique</i>	101

CHAPITRE VI. — <i>Corrélation entre l'action de la vago-tonine sur la sensibilité au choc peptonique et les effets de cette hormone sur les équilibres physico-chimiques du milieu humoral</i>	109
CONCLUSIONS	133
BIBLIOGRAPHIE	135

VU:

Nancy, le 3 Janvier 1936.

Le Président de Thèse,

M. LAMBERT.

VU ET APPROUVÉ:

Nancy, le 4 Janvier 1936.

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:

Nancy, le 6 Janvier 1936.

Le Recteur de l'Académie,

L. BRUNTZ,

Président du Conseil de l'Université.

